

SZOTE NEUROLÓGIA
TOVÁBBKÉPZŐ PROGRAMJA

1994-1996

Összeállította
Gárdián Gabriella Dr.
Vécsei László Dr.

D 23235

436/1998

SZOTE NEUROLÓGIA

TOVÁBBKÉPZŐ PROGRAMJA

1994-1996

SZTE Egyetemi Könyvtár



J000656139

Összeállította
Gárdián Gabriella Dr.
Vécsei László Dr.

Bevezető

A neurológiai ismeretek folyamatos bővítése a továbbképzés lényeges eleme. Jelen kiadvány a SZOTE Neurológia és a SZAB Neurológia Munkabizottsága által 1994-1996 között szervezett továbbképző előadások (Neurológiai Kerekasztal) rövid összefoglalóit tartalmazza. Az összefoglalók nagyobb része rendszeresen megjelent az Ideggyógyászati Szemle/ Clinical Neuroscience folyóiratban, így lehetőséget biztosított a Kollegáink folyamatos tájékoztatására. Ugyanakkor jó alkalomnak kínálkozik e munka megjelenése arra, hogy egy kötetben összegyűjtve adja közre a továbbképző sorozat anyagát. A szerkesztéskor az előadásokat tárgykörök szerint csoportosítottuk. Ezúton is köszönetet mondunk Vendégelőadóinknak, valamint az Ideggyógyászati Szemle/ Clinical Neuroscience Szerkesztőségének és Kiadójának az értékes együttműködésért. Tisztelettel kérjük Kollegáinkat, hogy a kiadvánnyal kapcsolatos észrevételeiket juttassák el hozzánk.

Dr. Vécsei László
egyetemi tanár

Szeged, 1997. december

SZOTE Neurológia kiadványai (1994-)

Betegvizsgálat és gyakorlati neurológia (1994)

Neurológia a háziorvos gyakorlatában (1994)

Stroke (1994)

Physical examination and practical neurology (1995)

("Betegvizsgálat és gyakorlati neurológia" angol kiadása)

Fejezetek a klinikai neurológiából (1995)

(A "Neurológia a háziorvos gyakorlatában" c. kiadvány átdolgozott kiadása.)

Liquordiagnosztika (1995)

Emlékezés Miskolczy Dezsőre (1995)

Liquordiagnosztika: Klinikai és kísérletes adatok (1996)

(A "Liquordiagnosztika" átdolgozott kiadása.)

Training Program in Neuroscience (1997)

SZOTE Neurológia Továbbképző Programja 1994-1996 (1997)

Megjegyzés

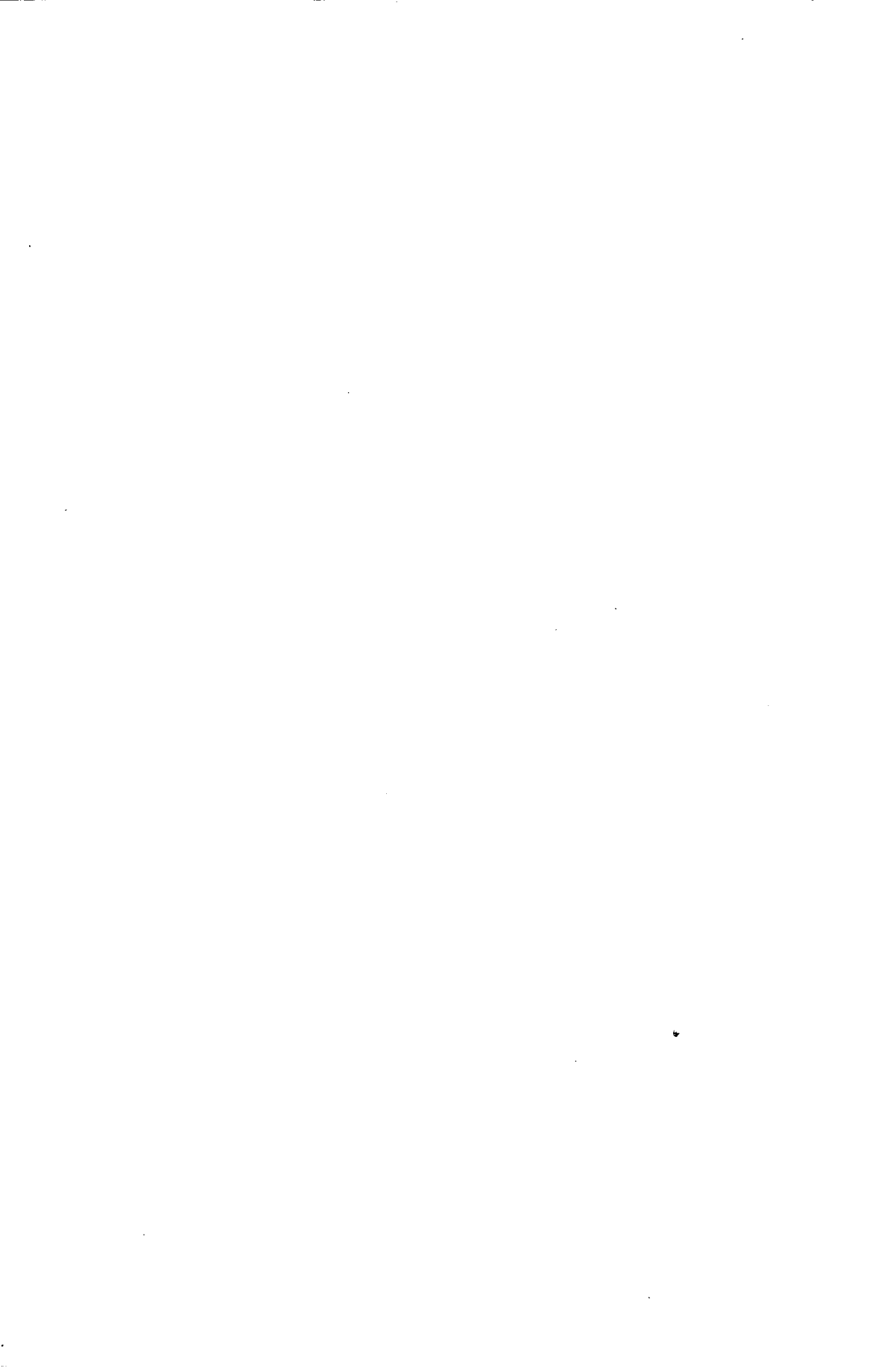
A klinikai tudomány folyamatosan bővül. Amikor új adatok válnak ismertté, a kezelési stratégiák változhatnak. A Szerzők különös gondot fordítottak arra, hogy az alkalmazásra ajánlott farmakonokról pontos információt adjanak. Javasolt azonban, hogy ha az Orvos új, vagy ritkán használt gyógyszer rendelése mellett dönt, azt megelőzően alaposan tanulmányozza át még egyszer a gyógyszer használati utasítását.



TARTALOMJEGYZÉK

CEREBROVASCULARIS BETEGSÉGEK	7
EPILEPSZIA	21
FEJFÁJÁS	45
SCLEROSIS MULTIPLEX ÉS LYME-KÓR	59
NEUROMUSCULARIS BETEGSÉGEK EXTRAPYRAMIDALIS RENDSZERT ÉRINTŐ BETEGSÉGEK	87
INTENZÍV BETEGELLÁTÁS A NEUROLÓGIÁBAN	123

CEREBROVASCULARIS BETEGSÉGEK



SZÉDÜLÉS: 1995

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Szédüléssel panaszokkal igen gyakran keresik fel a betegek a neurológust, a belgyógyászt, a fül-orr-gégészt és más szakterületek orvosait. Egyes esetekben a panaszok viszonylag gyorsan megszűnnek, máskor komoly neurológiai, fülészeti, belgyógyászati vagy egyéb más eltérést diagnosztizál a kezelőorvos.

Jelen kerekasztal célja az alábbi kérdések megtárgyalása:

1. Szédüléssel betegek a neurológiai gyakorlatban (különösen kiemelő a perifériás és a centrális eredetű szédülések differenciáldiagnózisa);
2. Nem perifériás eredetű nystagmusok (ocular bobbing, saw-saw nystagmus, nystagmus convergens, nystagmus retractorius);
3. Otoneurológiai vizsgálatok lehetőségei a szédülés diagnosztikájában;
4. Belgyógyászati eredetű szédülések (vérnyomás, kardiológiai okok, endokrin kórképek, tumorok, autoimmun betegségek, fertőző betegségek, mérgezések stb.);
5. A "head-up tilt table" teszt.

Összefoglalva megállapítható, hogy a szédüléssel betegek megfelelő ellátása csak számos szakterület szoros együttműködésével oldható meg.

Szédüléssel betegek a neurológiai gyakorlatban

Záborszki Annamária

SZOTE, Neurológia

A neurológiai gyakorlatban elsődleges feladat annak felismerése, hogy a beteg szédüléssel panaszainak hátterében a vestibularis rendszer működészavarából adódó tünetek állnak, vagy szisztémás okokból bekövetkező szédülésszerűség, mely bizonytalanság érzettel jellemezhető.

A valódi szédülésnek (amit vertigónak nevezünk) mindig valamilyen mozgásélmény (forgás-, dőlésszerűség), meghatározott iránya van, általában minden helyzetben jelentkezik, de fejmozdítás súlyosbítja, erős vegetatív tünetek kísérik (hányinger, hányás, veritékezés, sápadtság).

A vestibularis rendszer működése a térbeli helyzet és mozgás regisztrálásán, az optikai információk feldolgozásán alapul, és eredményezi a fejhelyzetnek megfelelő szemállást és izomtónuseloszlást. A belső fülben lévő perifériás vestibularis készülékben (labyrinth) létrejövő ingerek az agytörzsben tevődnek össze és integrálódnak a különféle optikai és proprioceptív impulzusokkal. A nyúltvelői vestibularis magvak összeköttetésben állnak a fasciculus longitudinalis medialis (FLM) révén a szemmozgató magvakkal, a pontin tekintőközponttal, a cervicalis gerincvelői szakasz mellsőszarvai motoros sejtjeivel, valamint kapcsolatban vannak a kisaggyal, a nucleus dorsalis nervi vagi-val, a gerincvelői motoneuronokkal, a temporalis és parietális lebennyel.

A vestibularis eredetű szédülés kísérő tünetei a nystagmus, vegetatív tünetek, dőlési tendencia, járásdeviatio, félre mutató.

A perifériás vestibularis eredetű szédülés leggyakoribb okai (labyrinth, n. vestibularis): Menière-szindróma, pozicionális vestibularis szédülés, otitis, perilymphaticus fistula, toxicus hatások, neuronitis vestibularis, acusticus neurinoma.

A centrális vestibularis eredetű szédülés leggyakoribb okai: vertebrobasilaris insufficiencia, sclerosis multiplex, kisagylaesiek, agytörzsi daganatok, toxikus tényezők.

A szédülés egyéb leggyakoribb okai: cervicalis szindróma, cardiovascularis okok, gyógyszerek (antihipertenzív szerek, vasodilatátorok, diuretikumok, béta-blokkolók, szedatívumok), hypoxia, toxikus tényezők, pszichogén okok, látászavarok.

A perifériás vestibularis károsodás jellemzői: harmonikus vestibularis tünetegyüttes (a nystagmus lassú komponense, a dőlés és félre mutatós iránya megegyezik), a nystagmus leggyakrabban horizontálisan rotáló, a szédülésélmény igen erős, rohamszerűen megjelenő, kifejezett vegetatív tünetek kísérik, fejmozdítás provokálja, súlyosbítja, halláskárosodás lehetséges, kísérő neurológiai tünet nincs.

A centrális vestibularis károsodás jellemzői: a nem-harmonikus vestibularis tünetegyüttes, a nystagmus variabilis, a szédülésélmény enyhébb, tartósan fennáll, a vegetatív tünetek hiányoznak, vagy nagyon enyhék, egyéb neurológiai tünetek is észlelhetők.

Irodalom

1. Berlit P. Memorix. Neurológia. Medicina, Budapest, 1993.
2. Büki B. Szédüléssel járó kórképek. Springer Hungarica, Budapest, 1993.
3. Horányi B. Neurológia. Medicina, Budapest, 1961.
4. Mumenthaler M. Neurológia. Medicina, Budapest, 1989.
5. Poeck K. Differenciáldiagnosztikai kérdések a neurológiában. Springer Hungarica, Budapest, 1992.

Nem perifériás eredetű nystagmusok

Kriván Márta

SZOTE, Neurológia

A centrális és perifériás eredetű nystagmusok elkülönítése a neurológiai gyakorlat szempontjából, a beteg további kivizsgálási menetét illetően alapvető fontosságú.

A nem perifériás eredetű nystagmusok egy része központi idegrendszeri betegséghez társul, a vestibularis magok centrális összeköttetésekének sérüléséből adódik. Ide tartozik:

(1) A caudalis pontin és kisagyi laesiot kísérő *ocular bobbing* (mindkét szem gyors lefelé történő kimozdulását egy lassú középpállásba történő visszatérés követi);

(2) A mesencephalon tegmentalis régiójának sérüléséhez társuló *sew-sow nystagmus* (mindkét szem változó, reciprok, verticalis nystagmusa);

(3) Az igen ritka, a mesencephalon rostralis és a III. agykamra elülső részének sérülésekor jelentkező nystagmus convergens (lassú divergáló bulbusmozgást követő gyors convergencia) és *nystagmus retractorius* (szabálytalan, a szemgolyót az orbitába visszahúzó rángások);

(4) A paraneoplasziás szindróma (neuroblastoma) részjelenségeként fellépő

opsoclonus (csaknem folyamatos, akaratlan, multidirectionális, magas amplitúdójú szemmozgás).

Léteznek azonban olyan nem perifériás eredetű nystagmusok is, amelyek nem egyéb központi idegrendszeri betegséghez társultan jelentkeznek. Ilyen a *congenitalis nystagmus*, az *optokinetikus nystagmus*, a csökkent látók és vakok ún. *ocularis nystagmusa*.

Irodalom

1. *Büki B.* Szédüléssel Járó Kórképek. Springer Hungarica, Budapest, 1993.
2. *Horányi B.* Neurológia. Medicina, Budapest, 1961.
3. *Mumenthaler M.* Neurológia. Medicina, Budapest, 1989.
4. *Posner JB.* Paraneoplastic Syndromes in the Diseases of the Nervous System. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds.): Clinical Neurology. WB Saunders Company, London, 1992;1105-1120.

Otoneurológiai vizsgálatok lehetőségei a szédülés diagnosztikájában

Szabados Éva

SZOTE, Fül-Orr-Gégészeti Klinika

Az otoneurológiai vizsgálat indikációját képezi az idegi jellegű halláscsökkenés és/vagy szédülés. Anamnézist, fül-orr-gégészeti vizsgálatot, audiometriát (beszéd és küszöb feletti vizsgálatok, stapedius reflex, BERA) és vestibulometriát (spontán tünetek, pozicionális-, kalorikus-, postrotatoros- és optokinetikus nystagmus) foglal magában. A *perifériás megbetegedésekre* a harmonikus vestibularis tünetegyüttes jellemző, amely akut vagy krónikus otitishez csatlakozik, vagy azok szövődménye, labyrinthitis kialakulására utal. Ép fültükri kép mellett a következő megbetegedéseket különítjük el:

Benignus paroxysmalis positionalis vertigo: gyors fejhelyzetváltoztatás által kiváltott, néhány másodpercig tartó forgó szédülés; kífárasztható, pozicionális nystagmus, ép cochleovestibularis funkció; neurológiai tünet nincs.

Menière-betegség: rohamokban jelentkező, néhány órától egy napig tartó forgó szédülés hányingerrel, féloldali fülzúgással, fluktuáló halláscsökkenéssel; harmonikus vestibularis tünetek, féloldali cochleovestibularis hypaesthesia; neurológiai tünetek nincsenek.

Neuritis vestibularis: felső légúti infekciót követő akut forgó szédülés hányingerrel; harmonikus vestibularis tünetek, csökkent vagy kiesett vestibularis funkció, ép hallás; neurológiai tünetek nincsenek.

Acusticus neurinoma: fokozódó féloldali halláscsökkenés, fülzúgás, egyensúlyzavar, tarkótáji fejfájás, facialis paresis; harmonikus, majd diszharmonikus vestibularis tünetek, a cochleovestibularis funkció fokozatos kiesése, kóros BERA-hullámok, a stapediusreflex fáradása, kiesése; neurológiai tünetek.

Irodalom

1. *Pfaltz CR.* Controversial Aspects of Ménière's Disease. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1986.

2. Kühn AG, Schindler ST, Huckelmann L, Kau RJ. Heutiger Stellenwert audiologischer, vestibulärer und radiologischer Untersuchungsverfahren bei der Diagnostik von Kleinhirnbrücken Winkeltumoren. Otorhinolaryngol Nova, 1994;4:135-142.

Belgyógyászati eredetű szédülések

Ábrahám György

SZOTE, I. sz. Belgyógyászati Klinika

A napi gyakorlatban a szédülés a leggyakoribb panaszok közé tartozik, mellyel a betegek orvosukat felkeresik. Végső soron mindig agyi oxigénellátási elégtelenség, gyulladás vagy egyéb toxikus károsodás áll a háttérben; az ehhez vezető állapotok rendkívül sokrétűek lehetnek. A teendők szempontjából fontos differenciálni, hogy "igazi" szédülésről (vertigo), azaz a külvilág forgó jellegű "mozgásáról" van-e szó, melyet a páciens fej és/vagy testmozgással próbál kompenzálni, vagy "szédülésérzésről", melyet inkább bizonytalanságérzés jellemez. A belgyógyászati gyakorlatban nemegyszer elmarad e két állapot korrekt elkülönítése, noha ez alapvetően befolyásolhatja a további diagnosztikai lépéseket és a kezelés módját is.

Kroenke multidiszciplináris módszereket alkalmazó felmérése szerint a szédüléssel jelentkező betegek (átlagéletkor 62 év, 20-85 év) mintegy negyede (28%) két héten belül "magától" panaszmentessé vált, míg a fennmaradó esetek 54%-ában vestibularis, 16%-ában pszichiátriai betegség volt igazolható. 13%-ban volt a háttér multicausalis, 10%-ban nem derült ki a kiváltó tényező, míg 6%-ban praesyncopét bizonyítottak. Belgyógyászati ok az esetek alig egyharmad részében volt feltételezhető, illetve kimutatható. Figyelemre méltó, hogy a páciensek többsége az idősebb korosztályhoz tartozik.

A gyakorlat szempontjából az tanácsolható, ha a beteg vertigóról panaszkodik, a lege artis elvégzett belszervi fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés és EKG után - ezek negativitása esetén - kérjünk fül-orr-gégészeti, neurológiai szakkonziliumot. Az alábbi szempontok figyelembe vétele javasolt, ha a panasz inkább szédülésérzés:

A beteg vérnyomása a kívánt tartományban van-e? A hypertensio gyakorisága és jelentősége ismert. Ohashi 3 év alatt 1291 szédülő beteget vizsgált, 19%-ban volt kimutatható a panaszok mögött vérnyomáseltérés. Szignifikáns kapcsolatot a hypotensio és vestibularis betegségek, valamint a hypertensio és a KIR betegségei között talált². Nemegyszer a szédüléssel szövődött fejfájás viszi a beteget először orvoshoz. Manifeszt hypertensio esetén nem történt-e túl erélyes, az agyi vasoregulációt veszélyeztető gyógyszeres kezelés? Az antihypertenzívumok közül főként az alfa1-receptor-blokkoló (prazosin), alfa1-receptor-blokkoló + centrális-alfa2-receptor + szerotoninagonista (urapidil), valamint ritkábban az ACE-gátlók által okozott főként "elsődözis" hypotensio hatásaira kell tekintettel lennünk. A vasodilatátorok inkább a „steal” hatásuk miatt okozhatnak agyi perfúzió csökkenés által tüneteket.

Az orthostaticus hypotensio gyakorisága, különösen a hypertensiosok között a korral arányosan nő. Rutan 5201 beteget vizsgálva az előfordulást 16,2%-osnak találta, szignifikáns kapcsolatot mutatva ki többek között a gyakoribb eleséssel, szívinfarkttal, TIA-val, carotisstenosisal. Az orthostasis oka rendkívül sokrétű lehet, talán az endokrin

betegségeket, a veseelégtelenséget, a daganatokhoz társuló formát és az angina pectorist emelhetjük ki ezek közül. A krónikus idiopathiás forma főként az 50-70 éves férfiak betegsége és a diagnózist követő 5-10 éven belül halállal végződik. A diagnózis korszerű módszere a klasszikus *Shellong-próba* mellett a "head-up" dönthető asztal alkalmazása.

Nincs-e kardiológiai ok a tünetek hátterében? A vitiumokhoz társuló, mellkasi diszkomforttal, szédüléssel járó tünetegyüttesek ismertek. Kézenfekvő a hemodinamikai konzekvenciákkal járó ritmuszavarok jelentősége is. A supraventricularis tachycardiák mintegy 20%-a jár syncopéval és fordítva, a "megmagyarázhatatlan" syncopék mögött általában 15%-ban mutatható ki e ritmuszavar. Fontos segítséget adhat a diagnózishoz az elektrofiziológiai vizsgálat elvégzése. Holter-monitor vizsgálat a szédüléssel esetek 66%-ában diagnosztikus értékű és a regisztrálás 48 órán túli kiterjesztése érdemben nem javítja a hatásfokot⁵.

A carotis sinus reflex hiperszenzitivitása, főként idős korban, az esetek felében oka a syncopénak.

A nők mintegy 4%-ánál kimutatható mitralis prolapsusos esetek felében számolnak be időszakos szédülésről és palpitióról. A Holter-vizsgálat többnyire nem mutatja ki a ritmuszavart. Hangsúlyozni kell a fizikai terheléses tesztek fontosságát, melyek 75%-ban képesek provokálni a jellegzetes tüneteket.

A szédülésérzés egyéb okai között - felsorolás jelleggel - kell említenünk a következő betegségeket és állapotokat:

Endokrin-kórképek, főként a mellékvesekéreg-elégtelenséggel járók. Bizonyos tumorok, így a pheochromocytoma, argentaffinoma és colorectalis malignomák. Autoimmun betegségek, részint a társuló vasculitis, részint közvetlen idegrendszeri hatás miatt. Krónikus urticaria és allergiák bizonyos válfajai. Fertőző betegségek, kapcsolódó lázzal, szepszissel, toxikózissal. A változó kóreredetű, főként vashiányos krónikus anaemiák. A különféle mérgezések és a narcoticumok idült romboló hatása mind gyakrabban észlelhető. Természetesen mindezen kórképek szoros kapcsolatban állnak a szervezet aktuális hydráltsági állapotával és ioneqyensúlyával is.

E rövid, teljességre semmiképpen nem törekedhető áttekintés is mutatja, hogy mennyire szerteágazó okok húzódnak meg a beteg szédüléssel panaszainak hátterében. Sikeres diagnózisra és kezelésre csak akkor lehet reális esély, ha munkáját a belgyógyász, a fül-orr-gégész, a neurológus és a szemész szoros együttműködésben végzi.

Irodalom

1. Kroenke K, Lucas CA, Rosenberg ML, Scherokman B. Causes of persistent dizziness. A prospective study of 100 patients in ambulatory care. *Ann Intern Med* 1992;117:898-904.
2. Ohashi N, Imamura J, Nakagawa H, Mizukoshi K. Blood pressure abnormalities as background roles for vertigo, dizziness and disequilibrium. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1990;52:355-359.
3. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHB Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992;19:508-519.
4. Duckeck W, Kuck KH. Syncope in supraventricular tachycardia. Incidence, pathomechanism and consequences. *Herz* 1993;18:175-181.

5. Ringqvist I, Jonason T, Nilsson G, Kahn AR. Diagnostic value of long-term ambulatory ECG in patients with syncope, dizziness or palpitations. Clin Physiol 1989;9:47-55.
6. McIntosh S, Da Costa D, Kenny RA. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a 'syncope' clinic. Age-Ageing 1993;22:53-58.

A „head-up tilt” table teszt: új lehetőség a vasoregulációs szédülések diagnosztikájában

Halmi László

SZOTE, AITI Belgyógyászati Intenzív Osztály

A visszatérő eszméletvesztéses-szédüléssel roszullát gyakori kórállapot, az összes kórházi felvétel közel 6%-ában szerepelnek a felvétel indokaként, a sürgősségi osztályokat-ambulanciákat pedig kb. 3%-ban keresik fel szédülés, eszméletvesztés miatt. A panaszok intermittáló jellege miatt a diagnosztika hosszadalmas és költséges lehet, a hagyományos vizsgálatok mellett közel 30-50%-ban az etiológia tisztázatlan marad. Az esetek 40-60%-ában neurokardiogén reflexmechanizmusok állnak a háttérben, melyek identifikálására és a praesyncope-syncope provokálására alkalmazzák a „head-up tilt” table (HUT) teszteket. Gyakran nem jön létre komplett syncope a roszullátékok során, ilyenkor az ún. tranziens neurokardiogén instabilitás egyes stádiumait látjuk hyperventilációval, izzadással, émelygéssel és bizonytalan jellegű szédülésérzéssel. Ez utóbbi állapotok, illetve a komplett syncope mechanizmusának meghatározását a folyamatos, noninvazív, beat-to-beat artériás vérnyomásmérést lehetővé tevő FINAPRES 2300 nyomásmonitor alkalmazása teszi lehetővé a „tilt-vizsgálat” során. 10 perces vízszintes helyzetben végzett, nyugalmi regisztrálás után 30 percen keresztül alkalmazunk 60 fokos döntést, a vizsgálat alatt folyamatosan regisztráljuk a szívfrekvenciát és a noninvazív vérnyomást, az adatokat számítógépes úton elemezzük.

Bár az irodalomban sok helyen találkozunk farmakológiai érzékenyítéssel végzett tilting vizsgálatokkal, ezek specifitást rontó hatása miatt a magunk részéről csak natív vizsgálatokat végzünk. A „head-up tilt” table vizsgálat egyszerű, könnyen kivitelezhető és jól reprodukálható noninvazív módszer az eszméletvesztések-megszédülések differenciáldiagnosztikájában. Jó szenzitivitással és magas specifitással rendelkezik, alkalmas akut gyógyszerhatás lemerésére, illetve a már beállított terápia követésére is, így az egyébként közel 40%-os recidiva gyakoriság 10%-ra csökkenthető.

Irodalom

1. Day SC, Cook EF, Funkenstein H et al. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. Am J Med 1982;73:15-23.
2. Kosinski DJ, Grubb BP. Neurally mediated syncope with an update on indications and usefulness of head-upright tilt table testing and pharmacologic therapy. Current Opinion in Cardiology 1994;9:53-64.

STROKE TERÁPIA: 1996

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

A szélütés (stroke) világszerte igen komoly egészségügyi, társadalmi és gazdasági probléma. Sokszor idézett megállapítás az, hogy e kórkép megelőzése különösen fontos feladat, hiszen a már megtörtént stroke hatékony kezelése komoly problémát jelent. Ezért a rendszeres vérnyomásmérés, a cukorháztartás időszakos ellenőrzése, a megfelelő táplálkozás, az alkohol- és dohánymentes életmód, a rendszeres testmozgás a leghatékonyabb fegyver e kórkép ellen. Svédországban 96000, Kanadában 30000 dollár (direkt és indirekt költségek) összegbe kerül egy-egy beteg kezelése (Norris, 1994). Svédországi adatok szerint a szélütött betegek több kórházi ágyat igényelnek, mint bármely más szomatikus betegségben szenvedő páciensek. E tények indokoltá teszik azt, hogy e kérdés terápiás megközelítésével részletesen foglalkozunk. Jelen kerekasztal célja, hogy összefoglalja (1) a SZOTE Neurológia „Cerebrovascularis Ambulanciájának” tevékenységét, (2) a fiatalkori stroke diagnózisát és terápiáját, (3) a stroke szekunder prevencióját és gyógyszeres kezelését, (4) a szöveti plazminogén aktivátorral és (5) az alacsony-móltömegű heparinnal szerzett tapasztalatokat, valamint (6) a hypoxia után kialakult myoclonus kezelését.

Irodalom

1. Norris JW. Stroke management around the world. Cerebrovasc Dis 1994;4:430-44.

A SZOTE Neurológia „Cerebrovascularis Ambulancia” beteganyagának elemzése

Avramov Katalin, Sas Katalin, Ungureán Aurélia

SZOTE, Neurológia

Magyarországon a stroke mortalitása 1991-ben 208/100000 lakos volt, szemben az európai 178/100000 lakos aránnyal.

35-50 éves korosztályban nemzetközileg a legrosszabb helyet foglaljuk el. Az akut betegek 60%-a belgyógyászati osztályra kerül, 40%-a neurológiai és egyéb osztályra.

Hazánkban a leglényegesebb feladatok a következők lennének:

- a felvilágosító munka a stroke megelőzésében;
- a veszélyeztetett korcsoport rizikófaktorainak szűrése;
- a kórházba kerülési idő csökkentése a tünetek jelentkezését követően;
- a kivizsgálás megszervezése;
- sürgősségi ellátás biztosítása cerebrovascularis krízis esetén;
- rehabilitáció.

A SZOTE Neurológián 1993 szeptembere óta működik „Cerebrovascularis Ambulancia”. A rendelési idő hetente 2x2 óra. Az időbeli korlátozottság miatt a fenti elvárások nem teljesülhetnek teljes mértékben.

Az ambulancia tényleges feladata a Neurológia és a társklinikákon kivizsgált és kezelt, valamint a kórházból és a háziorvosok által beutalt, cerebrovascularis betegségben szenvedő betegek rendszeres ellenőrző vizsgálata, ismétlődő laboratóriumi

és diagnosztikai vizsgálatuk megszervezése, szükség esetén a terápia módosítása, pontos beállítása, a tünetmentes betegek rizikófaktorainak csökkentése, a stroke-betegek reictustól való védelme, a rehabilitáció megszervezése.

Az ambulancián nyilvántartott betegek száma 1993-ban 128 fő volt, 1994-ben 344, 1995-ben 403. Ugyanezen években a betegek megjelenésének száma 477, 873 és 902 volt, amiből kiszámítható, hogy egy beteg évente átlagosan 3,73 - 2,54 - 2,24-szer jelent meg ambulanciánkon.

Az 1995-ben klinikánk szakambulanciáin nyilvántartott betegek száma és megoszlása a következő volt:

Cerebrovascularis kórkép: 403 (18%), Epilepszia: 419 (19%), Fájdalom: 613 (28%), Neuromuscularis kórkép: 79 (8%), Parkinson-betegség: 319 (15%), Sclerosis Multiplex: 195 (9%), Botulinus 58 (3%).

Városunkban a Klinikánk mellett a Városi Kórház Cerebrovascularis Osztályán is működik „Cerebrovascularis Szakambulancia”, ahol 1995-ben 580 beteget láttak el.

A stroke-betegség komplexitása miatt lehangoló tény, hogy igazán hatásos terápia nincs, még kevés a jól kontrollált, több központban végzett tanulmány az egyes gyógyszerek használhatóságáról. Fontos, hogy a gyógyítás a megelőzés felé tolódjon el.

A fiatalkori stroke

Ungureán Aurélia

SZOTE, Neurológia

Fiatalkori stroke alatt a 14-45 év között kialakuló vasculitist, az agyi keringészavar következtében létrejövő tünetegyüttest értjük. Etiológiájában 60%-ban embólia szerepel. Embóliaforrás a szív (70%-ban), az aorta kezdeti szakasza, az intracranialis artériák arteriosclerotikus plakkjai (10%-ban), illetve 20%-ban egyéb eredetű (metabolikus, szeptikus, traumás) embólusok. A fenn maradó 40%-ért a következő etiológiai faktorok tehetők felelőssé: hypertonia, diabetes mellitus, lipidanyagcsere-zavar, érmalformáció, vasculitis, hematológiai betegség, migrén, gyógyszerzedés, a véralvadás veleszületett és szerzett rendellenességei. Az érmalformációk közül fontosságuknál fogva a carotis és a vertebralis dissectio emelhető ki.

Az utóbbi években a figyelem a ritkábban diagnosztizált vasculitisek felé fordult. Autoimmun vasculitisre jellemző, hogy a neurológiai tünetekkel egy időben vagy azt megelőzően szisztémás tünetek is észlelhetők és speciális laboratóriumi adatok (C-reaktív-protein, antinukleáris antitestek, krioglobulinok, immunoglobulinok, C3, C4 komplement, antifoszfolipid antitestek, keringő immunkomplexek, anticitoplazmatikus antitestek) autoimmun folyamat mellett szólnak. Elsősorban stroke-kal járó primer vasculitisek közé a Takayasu-arteritis, az óriássejtes arteritis és az antifoszfolipid antitest szindróma tartozik. Ez utóbbira szisztémás és központi idegrendszeri artériás és vénás trombózisok jellemzőek. A szindróma alapjául perzisztáló endotel károsodást vagy trombocita-aktivációt feltételeznek, amely foszfolipidekben gazdag sejt felszínét produkál. Egyes plazmaproteinek ezekhez a lipid felszínhez kötődve antitesttermelést indítanak el. Az antifoszfolipid antitestek a lupus anticoagulans és az anticardiolipin antitest.

Coagulopathiák is szerepelhetnek etiológiai tényezőként a fiatalok stroke-ban. Amikor erre van gyanú, feltétlenül elvégzendő az APTI, a protein C és protein S meghatározása. Ezeknek a rendellenességei fokozott alvadékonysággal járnak. A hematológiai betegségek relatíve nagy százalékban okozói a stroke-nak. A komplikált migrén múlt vagy maradandó neurológiai tünetekkel ritkán okoz agyi infarktust. A migrén alapú infarktusok eredete nem tisztázott. Feltételezik, hogy az ismétlődő vasospasmusok, az érfal muscularis és intimarétegének megvastagodásához vezetve, a lument szűkítik.

Fogamzásgátlók, anabolikumok, a kokain és az amfetamin a vérlemezke-aggregáció és a viszkozitás növelése, valamint az érfal direkt károsítása révén okozhatnak trombózist. Ezek egyre gyakrabban fordulnak elő.

A fiatalok stroke kivizsgálása különös figyelmet igényel, mivel a tünetek heterogénabbak, s az adekvát kezeléssel súlyos, egy életre szóló rokkantságot előzhetünk meg.

Az ischaemiás stroke másodlagos megelőzése és gyógyszeres kezelése

Harcos Péter

Szent Imre Kórház, Neurológiai Osztály, Budapest

Hazánk változatlanul a cerebrovascularis mortalitás és morbiditás "élvonalában" van. Ezért különösen fontos az elsődleges és a másodlagos megelőzés biztosítása. A másodlagos (orvosi) megelőzés legfontosabb eszközét a trombocita-aggregáció gátló kezelés képezi. A vérlemezkék fokozott adhezivitása, aggregációs készsége nemcsak a trombózist, hanem atherosclerosis is elősegíti.

Az acetilszalicilsav alkalmazása 22%-kal csökkentette a TIA után a súlyos cardio- és cerebrovascularis események kockázatát. Optimális dózist ma sem ismerjük. A betegek jelentős hányada nem szedheti intolerancia miatt. Nem kevés azoknak a száma sem, akik a kezelésre nem reagálnak, vagy akiknél részleges vagy teljes rezisztencia alakul ki. A ticlopidin napi 2x250 mg dózisban hatásos. Az ADP indukálta aggregációt 50-70%-ban képes gátolni oly módon, hogy megakadályozza a glikoprotein IIb-IIIa-receptor és a fibrinogén összekapcsolódását. Teljes hatása 8-11 nap alatt fejlődik ki, s elhagyása esetén 7-10 nap alatt szűnik meg. Ez azért fontos, mert a vérzési időt kétháromszorosára nyújtja meg, ami műtéti beavatkozás esetén figyelembe veendő. Két nagy, multicentrikus, kontrollált, kettős vak tanulmány igazolta hatékonyságát.

A Ticlopidin Aspirin Stroke Study (TASS) TIA, amaurosis fugax, RIND és minor stroke után vizsgálta az újabb cardio- és cerebrovascularis esemény bekövetkezésének az esélyét 3069 beteg bevonásával (1529 fő szedett ticlopidint). Legkifejezettebben az első évben a hatásos, valamint a nem halálos stroke rizikójának csökkentésében bizonyult eredményesnek (48 relatív %).

A Kanadai Amerikai Ticlopidin Tanulmányban (CATS) atherotrombotikus és lacunaris stroke után vizsgálták az újabb cardio- és cerebrovascularis esemény bekövetkeztét ticlopidinre 525 és placebora 528 beállított betegeknél. A fatális és a nem fatális stroke kockázatának 33.5%-os csökkenését tudták megállapítani.

A múlt évben fejeződött be a Piracetam in Acute Stroke Study (PASS), amelyben CT-vel is igazolt, akut ischaemiás hemisphaerialis károsodásban szenvedők további

sorsát vizsgálták. 927 betegből 464 kapott piracetamot, amelynek hatásában a gyógyszer neuroprotektív és mikrocirkulációt javító tulajdonságának van döntő szerepe. A kezelés 20 perc alatt 12 gramm bólusban kezdődött, s négy héten át napi 12 g, további 8 héten át napi 4,8 g adásával folytatódott. A betegek az akut stroke után 12 órán belül kerültek a vizsgálatba, s külön értékelték az első 6 órában felvettek kimenetelét. A neurológiai status felmérését az Orgogo-skála, a funkcionális állapot megítélését a Barthel-index tette lehetővé. A teljes vizsgálati populációban nem mutatkozott különbség a két csoport között. A hat órán belül a kezelésbe bevontak közül a piracetamot szedő súlyos és közepesen súlyos betegek mind a neurológiai, mind a funkcionális állapotukban jobbnak bizonyultak, mint a placebo csoport tagjai a vizsgálat végén.

Irodalom

1. *Helgason DM, Bolin KM, Hoff JA et al.* Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-2336.
2. *Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR et al.* Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:345-350.
3. *Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW.* Two-year follow up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thrombosis Research* 1993;71:397-403.
4. *Domanska-Janik K, Zaleska M.* The action of piracetam metabolism in normal and posthypoxic rat cerebral cortex slices. *Pol J Pharmacol Pharm* 1977;29:111-6.
5. *Grotemeyer KH, Hofferbert B, Hirschberg M.* Influence of piracetam on hyperactive platelets in patients suffering from transitory ischemic attacks. *Nervenarzt* 1986;57:180-3.
6. *Moriau M, Crasborn L, Lavena-Pardonge E et al.* Platelet antiaggregant and rheological properties of piracetam: a pharmacodynamic study in normal subjects. *Arzneim Forsch /Drug Res* 1993;43:110-118.
7. *Nickolson V, Wolhuis O.* Effect of the acquisition-enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and metamphetamine. *Biochem Pharmacol* 1976;25:241-4.

Az alacsony molekulatömegű heparinok szerepe az akut ischaemiás stroke kezelésében

(folyóirat referálás)

Váradi Péter

SZOTE, Neurológia

Az antitrombotikus szerek használata széles körben elterjedt az akut ischaemiás stroke kezelésében, bár hatásosságukat és biztonságosságukat sokan vitatják. Újabb tanulmányok szerint az egyéb tromboembóliás kórképek esetében az alacsony molekulatömegű heparin napi egy-kétszeri subcutan adagolás mellett hatékonyabb, mint a nem frakcionált heparin.

A szerzők kettős vak, placebo kontrolllos vizsgálatot folytattak az alacsony molekulatömegű heparinok placeboval összehasonlított hatásának felderítésére akut ischaemiás stroke-ban. A betegeket a tünetek kezdete után 48 órán belül randomizálták,

és három csoportba osztották. Az első csoportban magas dózisban (antifaktor-Xa 4100 NE naponta kétszer), a második csoportban alacsony dózisban (egyszer 4100 NE) nadroparint, a harmadik csoportban placebo-t kaptak sc. tíz napon keresztül. Elsődleges kimenetelként a halált és hat hónappal a stroke után az önellátás fokát mérték. Másodlagos kimenetelként a halált, a vérzéses transzformációt vagy egyéb komplikációt tíz nappal a stroke után, illetve a halált és az önellátás fokát 3 hónappal a stroke után.

2700 beteget vizsgáltak, ebből 312 került a tanulmányba és 306 beteget tudtak követni. 45 beteg a magas dózisú csoportból (45 %), 53 az alacsony dózisú csoportból (52 %) és 68 beteg a placebo-csoportból (65 %) halt meg vagy maradt önellátásra képtelen a vizsgálat végéig. Szignifikáns különbséget sikerült kimutatni a vizsgált csoportok között a nagy dózisú nadroparinnal kezelték javára. Ez a különbség nem volt szignifikáns a tünetek kezdete után tíz nappal.

Az ischaemiás stroke kezelésében a tünetek kialakulását követően 48 órán belül elkezdett adagolással nadroparin javítja a 6 hónapos kimenetelt.

Irodalom

1. *Kay R et al.* The role of low molecular weight heparins in acute ischemic stroke. *New Eng J Med* 1995;333:1588-93.
2. *Hirsh J, Levine MN.* Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;79:1-17.
3. *Sandercock P, van den Belt A, Linidley RL, Slattery J.* Antithrombotic therapy in acute ischemic stroke: an overview of the completed randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993;56:17-25.

Myoclonus

Fikker Ferenc

SZOTE, Neurológia

A myoclonus változó számú, frekvenciájú, kiterjedésű és amplitúdójú izomrángás. Vannak nyugalmi és jellegzetesen akciós (intenciós) myoclonusformák. Általában jellemzője, hogy különböző ingerekkel (például zaj, fény, bizonyos mozgások) stimulálhatók. Lehet fiziológias (alvási myoclonus, csuklás), esszenciális (familiáris, sporadikus), epilepsziás, szimptomás (lipidtárolási betegségek, spinocerebellaris degeneráció, demencia, viralis encephalopathia, metabolikus encephalopathia, toxikus encephalopathia, traumás encephalopathia, postanoxiás encephalopathia).

A Lance-Adams-szindróma (postanoxiás encephalopathia talaján kialakult myoclonus) jellemzője, hogy a myoclonusos aktivitás nyugalomban lévő izomzaton nem látható, lassú akaratlagos mozgások során sem jelentkezik, ugyanakkor gyors akaratlagos mozgások során megjelenik. Általában cerebellaris ataxiával társultan jelentkezik, különböző ingerekkel - hasonlóan más myoclonus formákhoz - stimulálható. Pathomechanizmusát illetően többféle hipotézis létezik, egyesek kortikális, vannak akik subkortikális (formatio reticularis) eredetűnek tartják. Terápiájában alkalmazható az L-5-hydroxi-tryptophan, (esetleg dekarboxiláz-bénítóval kombinálva) valproát, fenitoin, nagy potenciálú benzodiazepinek (clonazepam), piracetam.

A dyssynergia cerebellaris myoclonica Ramsay-Hunt-szindróma jellemzője, hogy a myoclonusos aktivitás krónikus progresszív cerebellaris ataxiával társultan jelentkezik.

A kórképre jellemző patológiai elváltozások: nucleus dentatus atrophia, pedunculus cerebellaris superior demyelinizáció, columna posterior és spinocerebellaris degeneráció.

Irodalom

1. *Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. Ann Neurol 1994;36:233-7.*
2. *Gimenez-Roldan-S, Mateo D, Muradas V, De Yebenes JG. Clinical, biochemical and pharmacological observation in a patient with postasphyxial myoclonus: association to serotonin hyperactivity. Clin Neuropharmacol 1988;11:151-60.*

Szöveti plazminogénaktivátor akut ischaemiás stroke-ban (folyóirat referálás)

Klivényi Péter

SZOTE, Neurológia

A trombolitikus terápia az akut ischaemiás stroke kezelésében régóta az érdeklődés előterében áll. A megelőző klinikai vizsgálatok azonban óvatosságra intenek a nagy arányban előforduló vérzéses szövődmények miatt. A közleményben a szerzők egy randomizált, kettős vak programot indítottak rekombináns szöveti plazminogén-aktivátorral (t-PA), miután egy előző klinikai vizsgálat a t-PA kedvező hatásáról számolt be akut ischaemiás stroke-ban, ha a tünetek kezdetétől számított 3 órán belül elkezdődik a kezelés.

A vizsgálat két részből állt. Az első részben (291 beteg) azt vizsgálták, hogy a t-PA-nak van-e hatása ebben a betegségben. A hatásosság vizsgálatára a National Institutes of Health Stroke Scale-t használták a kezelés előtti és 24 órával kezelés utáni értékek összehasonlításával. A második részben (333 beteg) 3 hónap elteltével vizsgálták a klinikai tüneteket a Barthel-index, a módosított Rankin-skála, a Glasgow-i prognózis-skála, valamint a National Institutes of Health Stroke Scale segítségével.

A vizsgálat első részében nem találtak szignifikáns eltérést a kezelt és a placebo csoport között. A második részben a hosszú távú követés során a t-PA kedvező hatását találták. A placebo csoporttal összehasonlítva a kezelt csoportban a betegek legalább 30%-a szignifikánsan javult a használt klinikai skálák alapján. Szimptomás intracerebrális haematoma a stroke kezdetétől számított 36 órán belül a t-PA-val kezelt betegek 6,4%-ánál, míg a placebo csoportban 0,6%-ban fordult elő. A mortalitás 17%-a volt a gyógyszeres csoportjában, míg 21% a kezeletlen betegek között.

Az intracerebrális haematoma kialakulásának veszélye ellenére az akut ischaemiás stroke kezdetétől számított 3 órán belül elkezdett intravénás t-PA javítja a klinikai kimenetelt 3 hónap elteltével.

Irodalom

1. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-1587.*

EPILEPSZIA

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Ismeretes, hogy epidemiológiai felmérések szerint a lakosság megközelítően 1%-a szenved epilepsziás megbetegedésben. Az új esetek előfordulása 40/100000/év. Ezen adatok alátámasztják, hogy az epilepszia diagnózisának felállítása és megfelelő terápiája a neurológia egyik igen fontos kihívása. Jelen kerekasztal-konferencia során elsőként az elektrofiziológiai vizsgálómódszerek, majd a funkcionális képalkotó eljárások (SPECT, PET, MR-spektroszkópia) kerülnek bemutatásra. A strukturális képalkotó eljárások feladata az epilepsziás góc mögötti esetleges laesio morfológiai megjelenítése.

Elektrofiziológiai vizsgálómódszerek epilepsziában

Szupera Zoltán

SZOTE, Neurológia

Az epilepszia legfőbb pathofiziológiai jellemzője a kóros idegi izgalmi állapot. Az esetek többségében kialakulásához csupán celluláris-ionális szintű zavarok vezetnek. Így a diagnosztikában kiemelt szerepük van az elektrofiziológiai vizsgáló eljárásoknak. Ezek "tárháza" szerencsére folyamatosan bővül. Ezért röviden összegezzük azokat a tapasztalatokat, amelyekkel jobban meghatározható e módszereknek a diagnosztikai algoritmusban elfoglalt helye.

A hagyományos elektroencephalogram (EEG) a skalpról elvezethető potenciál különbségeket ábrázolja az idő függvényében. Specifikus EEG-eltérés csak a kétoldali, szinkron 3 Hz frekvenciájú tüskehullám (SW) aktivitás és ennek a variációi. Ezek genetikusan determináltak. A mintahordozók csupán 10-20%-ánál jelentkeznek rohamok. Jellegzetes, de már kevésbé specifikus jel a hypersarrhythmia, a suppression burst, a repetitív tüskekiszülések, valamint a lassú hullámú alvás több mint 85%-át kitevő folyamatos tüskehullám aktivitás. Az egyéb EEG eltérések az etiológiát illetően önmagukban nem specifikusak. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az epilepszia diagnózisáról csak a klinikum és az EEG együttes értékelésével dönthetünk.

Szenzitivitás. Nagy beteganyagot átfogó statisztikák szerint epilepsziás betegeknél az első EEG csupán az esetek 50-55%-ában pozitív¹. Az érzékenység a vizsgálatok ismétlésével és különböző aktivációs eljárásokkal fokozható. (1) A második és harmadik EEG-vizsgálat már 85%-ban, a negyedik pedig az esetek 92%-ában pozitív¹. (2) Fotostimuláció során idiopathiás epilepsziáknál gyakori (10-30%) a fotokonvulzív válasz¹. Ez önmagában szintén csak genetikus markernek tekinthető. Nem kóros az esetek 5%-ában észlelhető fénykövetési effektus, valamint a 10%-ban jelentkező fotomyoclonus. (3) Amennyiben a rutin EEG negatív, az alvás alatti vizsgálat további 12%-ban mutathat eltérést. Ha előtte alvásmegvonás is történik, akkor ez az érzékenységet 30%-kal növeli¹. (4) Gyógyszeresen előidézett alvással (rövid hatású barbiturátok) a fokális és generalizált működészavarok egyaránt aktiválhatók. (5) Sphenoidális elvezetéssel a temporobasalis régió vizsgálható. Temporális lebenyi epilepsziáknál 32-50%-ban csak sphenoidális elvezetéssel mutatható ki a működészavar¹. (6) A vizsgálati időablak monitorozással kiszélesíthető. A gyakorlatban a tartós idejű

kazettás EEG használata terjedt el. Előnyei: ambulanter is elvégezhető, a beteget a természetes környezetében vizsgálhatjuk, a teljes alvást is magába foglalja, mód nyílt ictalis felvétel készítésére, a szubklinikus rohamok kimutathatók. Több tanulmány adatai szerint az első vizsgálat az esetek 60-80%-ában pozitív². Amennyiben alvásdeprivációval is kombinálják, az érzékenység mintegy 90%. Általában elegendő a 24 órás észlelés². A 48, illetve 72 órás vizsgálatnál az eseteknek csupán 10% illetőleg 7%-ában kapunk új információt. (7) Szinkron video + EEG monitorozás intézeti háttérrel igényel. Elsődleges célja ictalis felvétel készítése. Így közvetlen információt kapunk a kérdéses tünetekről. Ezáltal a rohamforma és az epilepsziás mechanizmus klasszifikálható. Említést érdemelnek azok az adatok, melyek azt mutatták, hogy rohamregisztrálás esetén (videóval vagy anélkül) az esetek közel 40%-ában kellett az interictalis vizsgálatok alapján feltételezett rohamklasszifikációt módosítani³. Ez szintén az anamnézis fontosságára és a korrekt interpretációra hívja fel a figyelmet.

Összegzésként megállapíthatjuk, hogy ezek a vizsgálóeljárások egymást kiegészítik. Ha a rutin EEG a kérdéses tüneteket magyarázó eltérést nem mutat, akkor alvásdepriváció javasolt. Amennyiben lehetőség van, idiopathias epilepszia gyanúja esetén ezt célszerű tartós idejű EEG-vel kombinálni. Temporalis fókusra utaló tünetek esetén sphenoidalis elvezetés, mely szükség esetén indukált alvásvizsgálattal vagy monitorozással összeköthető. Video+EEG-monitorozás differenciáldiagnosztikai probléma (áldrohamok, alvás alatti paroxizmalis tünetek, klasszifikációs nehézség), valamint preoperatív kivizsgálás során szükséges.

Kvantitatív EEG. A skalpon mérhető potenciálkülönbségek digitalizálásával mód nyílik a számítógépes jeltárolásra, a megjelenési módok variálhatóságára és különböző matematikai analízisekre⁴. (1) Az amplitúdómap (AM) a skalp különböző pontjain mért potenciálkülönbségeket numerikusan megjeleníti és szinkódolt interpolált feszültségtérkép formájában ábrázolja. Így a topográfiai analízissel pontosabbá válik a kóros hullámokat létrehozó generátorok lokalizációja. Jellegzetes dipól mutatható ki benignus centropetalis epilepsziáknál. Megkísérélhető AM segítségével temporalis lebenyi epilepsziáknál a lateralis, illetőleg medialis alsó régióból származó tüskegenerátorok elkülönítése. Kimutathatók epileptogén álmezők⁵. Aszimmetriák igazolhatók generalizált 3 Hz-es tüskehullámmintáknál⁵. (2) Az EEG-jeleket matematikai módszerrel (Fourier-analízis) különböző frekvenciájú összetevőkre bonthatjuk. Ezek intenzitását vagy energiáját egyrészt a frekvencia függvényében ábrázolhatjuk (frekvenciaspektrum), valamint szinkódolt interpolált térkép formájában megjeleníthetjük. Tehát az EEG összetevői kvantifikálhatók. Ezáltal a regionális aktivitáskülönbségek mérhetővé válnak. A módszer igen érzékeny, olyan aktivitáskülönbségek is kimutathatók, melyek a hagyományos vizuális analízissel nem észlelhetők⁴. Emellett mód nyílik a különböző vegyületeknek az agyi elektromos aktivitást befolyásoló hatásának a vizsgálatára is⁶. (3) A koherencia analízis a különböző régiók feletti elektromos tevékenység kapcsolatait mutatja. Ezáltal a kétoldali, másodlagosan szinkronizált aktivitás esetén a fókuszt könnyebben meghatározható.

A digitális EEG és kvantitatív analízis módszerei, alkalmazhatóságuk feltételei még nincsenek teljesen kidolgozva. Ezért az eredmények értékelése megfelelő jártasságot és korrekt interpretációt igényel. A klinikum számára elsősorban a jól körülhatárolt, gondosan megválasztott indikációval elvégzett vizsgálatok nyújtják a legtöbb információt.

Magneto-EEG (MEG). Az agyi bioelektromos aktivitás során kialakuló mágneses mezőt rögzítik a skalp felett. Az adatokat egyrészt az amplitúdó/idő függvényében megjelenítik, valamint interpolált izokontúrok segítségével térképszerűen ábrázolják. További számítógépes eljárásokkal a koponya MRI felvételbe integrálják. Így egy megfelelő elektromágneses változást létrehozó terület a tér 3 dimenziójában pár milliméteres pontossággal meghatározható. A neuromágneses mező 1 milliárdszor gyengébb a Föld mágneses mezőjénél. Ezért a vizsgálata speciális körülményeket (szupravezetők alkalmazása, különleges helyiségek stb.) igényel. Ezek miatt a MEG alkalmazása nem terjedt el. A klinikumban elsősorban az epilepszia-sebészet számára nyújthat hasznos információt.

Az elektrofiziológiai vizsgálómódszereket célszerű egy logikusan felépített kivizsgálási stratégia keretében alkalmazni. Alapelv, hogy mindig a klinikummal együtt kell értékelni. Az esetek 60-70%-ában az egyszerű és gyors papír EEG-vel is kellő információt kaphatunk a betegről. 30-40%-ban szükséges a jóval drágább és időigényesebb tartós és video-monitorozás. A kvantitatív EEG a klinikum számára jelenleg még kevés plusz információt ad. Általa azonban az agyi elektromos aktivitás sokkal érzékenyebben és más dimenzióban vizsgálható. Ez módot adhat a különböző epilepsziás szindrómák pontosabb klasszifikálására és a kórlefolyás érzékenyebb követésére. Ezek révén a diagnosztikai munkát vélhetően jelentősen segítheti. A magneto-EEG szélesebb elterjedését a költség/haszon arány fogja meghatározni.

Irodalom

1. *Jallon P.* Electroencephalogram and epilepsy. *Eur Neurol* 1994;34:18-23.
2. *Logar Ch, Walzl B, Lechner H.* Role of long-term EEG monitoring in diagnosis and treatment of epilepsy. *Eur Neurol* 1994;34:29-32.
3. *Boon P, De Reuck J, Drieghe C et al.* Long-term video-EEG monitoring revisited. The value of interictal and ictal video-EEG recording, a follow up study. *Eur Neurol* 1994;34:33-39.
4. *Nuwer M.* Quantitative EEG. I. Techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping. *J Clin Neurophysiol* 1988;5:1-43.
5. *Clemens B.* Interictalis epilepsziás tüskekísülések vizsgálata amplitúdómapping segítségével. *Ideggy Szle/Clin Neurosci* 1992;42:141-150.
6. *Rajna P, Veres J.* Antiallergikumok szedatív (mellék)hatásának EEG-vizsgálata: a szetasztin nem szedatív antihisztamin. *Ideggy Szle/Clin Neurosci* 1993;46:300-306.
7. *Paetau R, Hamalainen R, Hari R et al.* Magnetoencephalographic evaluation of children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:275-284.

Funkcionális képalkotó eljárások epilepsziában

Szok Délia

SZOTE, Neurológia

Az epilepsziával kapcsolatosan a morfológiai és működésbeli eltérések kimutatása egyaránt lényeges. A strukturális és/vagy elektrofiziológiai vizsgálómódszerek bizonyos esetben kevés, vagy egymástól eltérő információt adnak. Ezért a funkcionális képalkotó eljárásoknak, mint a single photon emissziós computertomográfia (SPECT) és a pozitron

emissziós tomográfia (PET) az epilepsziák diagnosztikájában nagy szerepük lehet. E módszerek Magyarországon is egyre inkább elérhetők. Összegezzük azokat a tapasztalatokat, amelyek az epilepszia diagnosztikájában való jelentőségükre utalnak.

SPECT vizsgálattal az agyi struktúrák az aktuális regionális vérátfolyással kapcsolatba hozható radiofarmakon eloszlásnak megfelelően ábrázolhatók¹. Interictalisan primer generalizált epilepsziákban nem igazolható regionális vérátfolyási zavar². Parciális epilepsziákban 60-70%-ban észlelhető körülírt hipoperfúzió. Ictalis vizsgálattal 80-90%-ban észlelhető hiperperfúzió^{1,2}. Multicentrumos retrospektív vizsgálatok eredményei szerint terápiarezisztens epilepsziás betegeknél az interictalis SPECT-érzékenysége temporalis fókusz esetén 66%, specificitása 68%-os. Extratemporalis lokalizáció során a specificitás 93%, a szenzitivitás 60%-os³. Ictalis vizsgálattal temporalis góc esetén az érzékenység 90%, a specificitás 77%-os^{3,4}. Receptor-SPECT vizsgálatokkal még kevés tapasztalat áll rendelkezésre. 1,2,3-l-*iomazenil*lel igazolták, hogy az epileptogén gócban csökkent a benzodiazepin receptorok száma.

A PET az aktuális glükózmétabolizmus arányában ábrázolja az agyi struktúrákat. Interictalisan idiopathias epilepsziákban (absence) eltérés nem észlelhető². Parciális epilepsziákban 70%-ban igazolható körülírt hipometabolizmus. West-szindróma esetén a nucleus lentiformis területén kimutatható hipermetabolizmus⁴. Ez megerősíti azt a feltételezést, hogy az infantilis spazmusok a fejlődő agykérgi és agytörzsi struktúrák közti speciális interakcióinak következményei⁴. Ictalisan absence esetén diffúz fokozott glükózmétabolizmus igazolható². Parciális epilepsziáknál kiterjedt hipermetabolizmus észlelhető. Azonban ictalis körülmények között a megkívánt „steady-state” nehezen biztosítható. Receptor-PET vizsgálatokkal 11C-flumazenilt alkalmazva mesialis temporalis epilepsziában igazolták a fókusz területén benzodiazepin receptorok számának csökkenését². Állatkísérletes modellben ugyancsak mediális temporalis fókusz esetén a góc területén az opioid mű-receptorok száma csökkent, míg a környező laterális neocorticalis régióban fokozott. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a mű-receptoroknak szerepük lehet a rohamok terminálásában. Absence rohamok alatt endogén opiát felszabadulás valószínűsíthető⁵. Multicentrumos retrospektív vizsgálatok adatai szerint terápiarezisztens parciális epilepsziákban az interictalis PET-vizsgálat érzékenysége temporalis fókusz esetén 84%, specificitása 86%-os³. Extratemporalis lokalizáció esetén a szenzitivitás 33%, a specificitás 95%-os³.

A legérzékenyebb vizsgálómódszer az ictalis SPECT. Hátránya, hogy gyakorlatilag csak terápiarezisztens betegeknél alkalmazható. Az interictalis SPECT önmagában nem elegendő a fókusz biztos lokalizálására. Az interictalis PET érzékenysége, különösen temporalis lebenyi epilepsziáknál, megközelíti az ictalis SPECT vizsgálatét, azonban jóval drágább.

A funkcionális képalkotó eljárások eredményeit minden esetben a klinikummal és az egyéb vizsgálatokkal együtt kell értékelni. Legnagyobb és csaknem nélkülözhetetlen a szerepük az epilepszia sebészetben. A klinikumban és a kutatások területén a receptor vizsgálatok adhatnak további fontos adatokat.

Irodalom

1. Holman BL, Devous MD. Functional brain SPECT: the emergence of a powerful clinical method. *J Nucl Med* 1992;33:1888-1904.
2. Wieser HG. PET and SPECT in epilepsy. *Eur Neurol* 1994;34:58-62.

3. *Spencer SS.* The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:72-89.
4. *Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R et al.* Infantile spasms: lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992;31:212-219.
5. *Bartenstein PA, Dunean JS et al.* Investigation of the opioid system in absence seizures with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993; 56:1295-1302.

A nukleáris medicina vizsgálatainak szerepe az epilepszia diagnosztikájában

Pávics László

SZOTE, Központi Izotópdiaosztikai Laboratórium

Az epilepszia diagnosztikájában, a fokális epilepszia műtéti kezelésének elterjedése óta a nukleáris medicina képző eljárások legnagyobb gyakorlati jelentősége a kórosan működő fókusz pontos lokalizálásában rejlik. Hazai és nemzetközi tapasztalatok alapján a góc helyének meghatározása a leggyakoribb esetben, igen jó diagnosztikai pontossággal az interictalis és ictalis is elvégezhető, noninvazív agyi vérátfolyás SPECT vizsgálattal történhet. Perfüziós tracerként a legáltalánosabban használt ^{99m}Tc-HMPAO, valamint az újnak számító ^{99m}Tc-ECD azonos hatékonysággal alkalmazható. A HMPAO kémiai instabilitásával szemben - a preparálást követően 1 órán belül fel kell használni - a stabil ECD előnye, hogy még 8 órával a jelzés után is injektálható, így az előre nehezen tervezhető ictalis beadásokig tárolható. Az interictalis és ictalis elvégzett agyi vérátfolyás SPECT vizsgálattal az epilepsziás roham alatti funkcionális változást (interictalis az epilepsziás gócnak megfelelően hipoperfüzió, ictalis hiperperfüzió látható) képeleg jelenítjük meg, ami különösen hiányzó, illetve multiplex morfológiai eltérések esetén nyújt pótolhatatlan segítséget a fókusz lokalizálásához. Bizonytalan eredményű interictalis/ictalis agyi vérátfolyás SPECT esetén FDG PET vizsgálat kezdeményezhető. A SPECT (PET) vizsgálati eredményeket a klinikai neurológiai és pszichiátriai adatokkal, az interictalis és ictalis EEG, és az MRI/CT vizsgálatok eredményeivel együtt kell értékelni. Egybecsengő adatok esetén a műtét, kérdéses esetekben az epilepsziás góc legvalószínűbb lokalizációjának megfelelően corticalis vagy mélyelektrodás EEG vizsgálat kezdeményezhető. Az egyes vizsgálóeljárások, illetve azok kombinációjának teljesítőképességét tudományos igényűen egyedül a fókusz komplikációmentes műtéti eltávolításának eredményességéhez mérhetjük. A neuroreceptorok PET vagy SPECT vizsgálata az epilepszia vonatkozásában egyelőre tudományosan jelentőségűek. Hatékony alkalmazásuk a rutin diagnosztikában még vitatott. Szegeden 3 agyi SPECT vizsgálatra alkalmas készülék, Debrecenben PETvizsgálati lehetőség áll a klinikus kollégák rendelkezésére. Ezen eszközökkel a kor követelményeinek megfelelő nukleáris medicinai epilepszia diagnosztika végezhető.

Irodalom

1. *Ambrus E, Pávics L, Sztriha et al.* A regionális agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatának szerepe az epilepszia diagnosztikájában. *Ideggy Szle/Clin Neurosci* 1992;45:35-42.

2. Grünwald F, Menzel CH, Pávics L et al. Ictal and interictal brain SPECT imaging in epilepsy using technetium-99m-ECD. J Nucl Med 1994;35:1890-1901.
3. Feistel H, Stefan H, Platsch G et al. Tc-99m-HMPAO SPECT during seizures of focal epilepsy. Eur J Nucl Med 1988;14:228-234.
4. Fisher RS, Frost JJ. Epilepsy. J Nucl Med 1991;32:651-659.

Strukturális képalkotó eljárások az epilepszia diagnosztikájában

Györök Gyöngyi, Vörös Erika

SZOTE, Neurológia és Radiológiai Klinika

Epilepsziák esetén a kóros működészavar és ennek alapjául szolgáló kórok kimutatása a kivizsgálás fő célkitűzése. Az etiológia igazolására irányuló strukturális vizsgálo eljárásoknál két fontos kérdés merült fel. (1) Mennyire érzékeny a módszer? (2) Az észlelt morfológiai eltérés etiológiai és topográfiai szempontból bizonyosan kapcsolatba hozható-e az epilepsziás működészavarral? A központi idegrendszeri morfológiai képalkotó eljárások közül az epilepszia diagnosztikájában a komputertomográfia (CT) és a mágneses rezonancia (MR) vizsgálat szolgáltathatja a legtöbb információt.

A CT a különböző struktúrákat a denzitáskülönbségek alapján ábrázolja. Az MR a szöveteket a hidrogén proton mágneses magrezonanciája alapján képezi le. Ennek révén elsődlegesen a magas hidrogén-proton tartalmú struktúrákat jeleníti meg nagy érzékenységgel. Így a központi idegrendszer (ezen belül is az epileptogenesisben különösen fontos szerepet játszó agykéreg) finomabb morfológiai eltérései is kimutathatók. Nagy beteganyagot átfogó statisztikai adatok alapján tüneti epilepsziákban a koponya CT 10-20%-ban, az MRI 30-60%-ban igazol morfológiai eltérést^{2,3,6}.

A strukturális képalkotó eljárásokkal kimutatható morfológiai eltérések specificitása legjobban az epilepszia műtétek során történt szövettani feldolgozások és a preoperatív elektrofiziológiai és funkcionális vizsgálómódszerek eredményeinek egybevetésével állapítható meg. Multicentrumos, nagy beteganyagot retrospektíve áttekintő vizsgálatok adatai szerint terápiarezisztens parciális epilepsziás betegeknél az MRI érzékenysége temporalis lebeny-epilepsziáknál 55%, specificitása 78%. Extratemporalis lokalizáció során a szenzitivitás 43%, a specificitás 95%⁷.

Több mint 300 operált temporalis lebenyi epilepsziában szenvedő beteg anyagának szövettani feldolgozása a következő eredményt adta: 57% hippocampalis sclerosis, 13.5% alacsony malignitású tumorok (astrocytoma, neuroepithelialis tumorok), 10.5% corticalis dysplasia, 4% értorzképződmények, 1.5% cisztikus eltérések, 5% egyéb eltérés (trauma, sclerosis tuberosa, fehérállományi laesiok stb.). 8.5%-nál strukturális eltérés nem volt⁵.

Látható, hogy az esetek több mint a felében a terápiarezisztens temporalis lebenyi epilepsziák hátterében csupán mesialis temporalis sclerosis igazolható. Ez a szövettani diagnózis a hippocampus pyramis sejtjeinek (főleg a CA1, CA2, CA4) pusztulását és reaktív gliosisát jelenti. Nagy jelentőségű, hogy az MRI vizsgálati technikák fejlődésével megkísérélhető a hippocampalis sclerosis in vivo noninvaszív kimutatása. Legalább 1-1.5 teszlás (de egyes szerzők szerint már 0.3 teszlás⁵) készülékekkel a reaktív gliosis a ferde coronalis síkban elvégzett erősen súlyozott T2 felvételeken jelfokozódást, míg az

inversion recovery T1 súlyozású szekvencián jelintenzitás-csökkenést eredményez⁵. A pyramis sejtek pusztulása miatti atrophia hippocampus volumetriával, valamint T2 relaxometriával kvantifikálható^{4,5}. Ezekkel a módszerekkel - igaz, még csak kisszámú betegnél történt vizsgálatok adatai szerint - közel 90%-ban valószínűsíthető MRI-vel mesialis temporalis sclerosis⁷.

Epilepsziák esetén a strukturális képalkotó eljárások közül a koponya MRI érzékenysége lényegesen nagyobb, mint a koponya CT vizsgálaté. Kriptogén és tüneti epilepsziáknál, amennyiben a CT és az egyéb vizsgálatok etiológiát nem igazolnak, az MRI elvégzése javasolt, különösen terápiarezisztens esetekben. Az MRI szenzitivitása jóval elmarad az EEG és a funkcionális képalkotó eljárások érzékenysége mögött. A specificitás tekintetében viszont érthetően jobb. A morfológiai vizsgálatok eredményeit tehát minden esetben a klinikai tünetekkel és a többi vizsgálatok adataival együtt kell értékelni. A kvantitatív MRI technikákkal mód nyílhat a temporalis lebenyi epilepsziák jelentős részének a hátterében meghúzódó hippocampalis sclerosis in vivo, noninvazív igazolására. Ennek az epilepszia sebészet számára is fontos szerepe lehet.

Irodalom

1. *Cascino GD.* Commentary: How has neuroimaging improved patient care? *Epilepsia* 1994;35:103-107.
2. *Convers P, Bierme T, Ryvlin P et al.* Contribution of magnetic resonance imaging in 100 cases of refractory partial epilepsy with normal CT scans. *Rev Neurol Paris* 1990;146:330-337.
3. *Gerard G, Shabas D, Rossi D.* MRI in epilepsy. *Comput Radiol* 1987;11:223-227.
4. *Jack CR.* MRI-based hippocampal volume measurements in epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:21-29.
5. *Jackson GD.* New techniques in magnetic resonance and epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35:2-13.
6. *Radue EW, Lavizzari GS.* Computed tomography and magnetic resonance imaging in epileptic seizures. *Eur Neurol* 1994;34:55-57.
7. *Spencer SS.* The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:72-89.

Beszámoló az I. Európai Epileptológiai Kongresszusról

Klivényi Péter

SZOTE, Neurológia

1994 szeptemberében rendezték meg a portugáliai Porto városában az első Európai Epileptológiai Kongresszust. Bár nevében európai kongresszus volt, a világ öt kontinensének 54 országából több mint 2000 résztvevőt regisztráltak. Magyarország 5 városából 23-an vettek részt ezen az összefüggésben. A kongresszuson 3 helyszínen hangzottak el az előadások, a negyedik helyszínen a posterszekció volt. A kongresszust megelőző napon 3 kísérő szemináriumot rendeztek: „Az Epilepszia Sebészete, Neurobiológia és Gyógyszerinterakciók” címmel. E találkozó megrendezését a Portugál Epilepszia Ellenes Liga, a Nemzetközi Epilepszia Ellenes Liga, valamint 17 cég támogatta.

A diagnosztikai eljárások közül az MRI és az ictalis, interictalis SPECT vizsgálatokról hangzott el különösen sok előadás. Az előadók hangsúlyozták, hogy temporalis epilepsiában az MRI képen bármilyen, a hippocampalis régióban levő eltérés (aszimmetria, atrophia vagy sclerosis) bizonyító erejű. Ezeket a vizsgálatokat pontosítják ezen régió térfogatmérésével (volumetria) és a T2 relaxációs idő mérésével (T2 relaxometria), valamint háromdimenziós rekonstrukcióval.

Számos előadás foglalkozott a SPECT vizsgálatokkal az epilepszia diagnózisában. Az előadók egyetértettek abban, hogy a SPECT egyszerű, noninvazív, megbízható diagnosztikai módszer. Álláspontjuk szerint az interictalis SPECT vizsgálat kb. 60-70%-ban, míg az ictalis SPECT kb. 80-85%-ban jelzi az epilepsiás fókust, még abban az esetben is, ha az MRI nem mutatott morfológiai eltérést. Azt is hangsúlyozták a résztvevők, hogy a PET vizsgálat nem ad annyival több információt, mint amennyivel többbe kerül.

A terápiás lehetőségek kapcsán az újabb típusú antiepileptikumok közül a vigabatrin, gabapentin, lamotrigin, felbamat (azóta kivonták a forgalomból) terápiás tartományairól, mellékhatásairól, interakcióiról, terápiás eredményeiről szolt sok előadás és poszter. Szinte mindegyik ország, illetve gyógyszer cég beszámolt az újabb antiepileptikumokról szerzett tapasztalatairól.

Epileptogenesis. Egyedülálló volt egy amerikai munkacsoport beszámolója, akik complex parciális epilepsiás betegeknél a mélyelektrodákat microdialysis kanüllel kombinálták. Ennek során 16 napig vizsgálták a hippocampalis régió aminosav összetételét emberben. Kísérleteik szerint a glutamátszint emelkedett, míg a GABA-szint csökkent.

MR-spectroszkópiás munkák közül egy portugál szerző előadása keltett nagy érdeklődést, aki azt találta, hogy a temporalis epilepsiás betegekben a glutamát-, az aszpartát- és a lipidszint emelkedett volt.

Esetismertetések kapcsán nagyon sok érdekes és ritka kórkép került ismertetésre: juvenilis Huntington-chorea vagy a ring kromoszóma társulása grand mal roszszullétekkel, MELAS-szindróma, a spinalis izomatrophia és a myoclonus együttes előfordulása.

A rehabilitációs lehetőségek is kiemelt részét képezték a kongresszusnak. Különösen az epilepszia klubok jelentőségéről, az ott szerzett tapasztalatokról számoltak be. Az előadók megerősítették, hogy szükség van az ilyen szervezetekre.

Egy nagyon figyelemreméltó, angol szerzők által készített poszter vizsgálta a komputeres, videojátékok és a tv szerepét fotoszenzitív betegeknél. Azt találták, hogy a videoklipek a legprovokatívabbak, a videojátékok kevésbé, míg a komputeres mindössze 1 esetben provokáltak roszszullétet.

TERÁPIA REZISZTENS EPILEPSZIA: 1995

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Ismeretes az, hogy a konvencionális antiepileptikumok optimális alkalmazása mellett is a betegek megközelítőleg 30%-a nem reagál megfelelően az alkalmazott terápiára¹.

Ez a tény különösen indokoltá teszi új farmakonok fejlesztését. Az elmúlt másfél évtized alatt három új antiepileptikum került be a terápiás fegyvertárba: felbamát (azóta betiltották): az NMDA receptoron glicinkötőhely-blokkoló; gabapentin: GABA-analóg, a vér-agy gáton jól penetrál; lamictal: glutamát és aszpartát felszabadulást gátló.

Miután a gabapentinnek nincs farmakon interakciója, ezért gyógyszer-kombinációban additíve alkalmazható². A lamotrigin nem befolyásolja szignifikánsan az együttesen adott más antiepileptikumok plazmakoncentrációját, de természetesen az enzimaktivitást módosító farmakonok hatással vannak a féléletidejére. Így a lamotrigin - anélkül, hogy jelentősen változtatnánk az addig alkalmazott antiepileptikumok dózisát - kombinációban alkalmazható³. A felbamát klinikai alkalmazhatósága átértékelendő, miután sok esetben aplasticus anaemiát okozott. Noha az új antiepileptikumok bevezetése jelentősen növeli a terápiás lehetőségeket, szelektált beteganyagon az epilepszia sebészi kezelése változatlanul szükséges.

Az indikáció felállításához a kvantitatív és kvalitatív MR vizsgálat fontos szerepet játszik⁴. Kiemelendő, hogy *Kanner és munkatársai* vizsgálatai szerint⁵ az anterotemporalis fókuszú epilepsziás betegeknél - ha az intraoperatív EEG nem igazolt epilepsziás aktivitást a kritikus régióban - a hippocampus teljes "rutin" eltávolítása nem feltétlenül szükséges. Miután a hippocampus fontos szerepet játszik a memóriefolyamatok szervezésében, e vizsgálati eredmények megfontolása lényeges szempont lehet. Jelen kerekasztal során tárgyalásra kerül az 1. terápiarezisztens epilepsziák epidemiológiája és biológiai alapjai, 2. a terápiarezisztencia kérdése csecsemő- és gyermekkorban, valamint 3. az epilepsziák műtéti kezelése.

Irodalom

1. *Wilder BJ*. The treatment of epilepsy: an overview of clinical practices. *Neurology* 1995;45:S7-S11.
2. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990;335: 1114-1117.
3. *Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ et al*. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia* 1994;35:113-121.
4. *Spencer S*. MRI and epilepsy surgery. *Neurology* 1995;45:1248-1250.
5. *Kanner AM, Kaydanova Y et al*. Tailored anterior temporal lobectomy. Relation between extent of resection of mesial structures and postsurgical seizure outcome. *Arch Neurol* 1995;52:173-178.

A terápiarezisztens epilepsziák epidemiológiája és biológiai alapjai

Szupera Zoltán

SZOTE, Neurológia

Az epilepszás kórképek vonatkozásában a terápiarezisztencia fogalmát nehéz pontosan meghatározni. A betegség súlyosságának egyik mutatója a rohamgyakoriság. Általános gyakorlat, hogy a tudatzavarral járó rohamok esetén (az absence-ot kivéve) a havi 1 vagy ezt meghaladó rohamfrekvenciát terápiarezisztensnek tekintjük¹. Ezt alapul véve az epilepsziás kórképek 10-25%-a terápiarezisztens². A férfi/nő megoszlás azonos, bár *Riekkinen és munkatársai* a komplex parciális rohamok incidenciáját a férfiaknál magasabbnak találták¹.

A terápiarezisztens epilepsziák etiológiájára vonatkozóan a legtöbb információt az epilepszia műtétek során eltávolított szövetek hisztológiai feldolgozása nyújtja. Több centrum nagy beteganyagot átfogó vizsgálatainak eredményei a következők^{3,4,5}. Extratemporalis epilepszia műtétek: 26% alacsony malignitású daganat, 15% értorzképződmény, 19% gliosis, 16% kérgi malformáció, 6% gyulladás, 6% atrophia, 2% phacomatosis, 10% normál. Temporális lebenyi epilepsziák: alacsony malignitású daganat (WHO grade I-II), 25% Ammonsarv-sclerosis, 17% hamartoma, 6% többes pathológiai eltérés, 5% értorzképződmény, 4% egyéb, 9% normál. A szövettani vizsgálatok tehát az esetek több mint 90%-ában morfológiai eltérést igazolnak.

A terápiarezisztens epilepsziák pathomechanizmusa összetett. Ezek a folyamatok teljes egészében még nem ismertek. Két jelentősebb etiopathogenetikai tényező azonban jól körülhatárolható. 1: strukturafüggő epileptogenitás; 2: epilepsziás progresszió.

A strukturafüggő epileptogenitásnál a morfológiai eltérés szolgál a kórosan fokozott izgalmi állapot alapjául. Intrinsic epileptogenitás esetén az elsődlegesen létrejövő szerkezeti eltérés következményeként csökken a kérgi gátlás, a rekurrens excitáció fokozódik és spontán burstös aktivitás alakul ki. Ilyen mechanizmust kérgi dysplasiák esetén igazoltak. Indirekt epileptogenitás esetén feltételezik, hogy a fokozott izgalmi állapot vagy az epilepsziás rohamok következtében létrejön egy olyan strukturális változás, mely epileptogén tulajdonsággal rendelkezik. Ennek a hipotézisnek legtöbbet vizsgált "modellje" az Ammonsarv-sclerosis. Feltételezik, hogy a mesialis temporalis struktúrákban egy kezdeti szelektív sejtpusztulás következik be (hilusi moha sejtek, CA1 és CA3 szektor pyramis sejtjei)⁶. A görcküszöb csökken. Ennek és a lokális szinkronizáló mechanizmusok (gap junction, ephaptikus terjedés, lamelláris rétegződés, rekurrens excitátoros szinapszisok stb.) következtében epilepsziás rohamok jelentkeznek. Ez újabb sejtkárosodást eredményez ("moharostburjánzás"). A strukturális reorganizáció során a gátló kapcsolatok csökkennek, az excitátoros folyamatok túlsúlyba kerülnek. Ez ismételt rohamokhoz, ami pedig circulus vitiosus módjára újabb sejtkárosodáshoz vezet.

Az epilepsziás progresszió során a már kialakult epilepsziás működészavar következtében jön létre olyan funkció- és sejtkárosodás, amely másodlagos epileptogenesishez vezet. Több adat igazolja a fokozott intracelluláris Ca^{2+} akkumuláció (excitotoxikus sejtkárosodás), a sejtmembrán lipidmetabolizmusának, az intracelluláris foszforilációs folyamatoknak, a fehérjeszintézisnek, valamint génexpresszió zavarának (DNS-szintézis károsodása, "programozott sejthalál") szerepét⁷.

A kezelés hatástalanságának az oka epilepsziás betegeknél nemcsak terápiarezisztencia lehet. Ineffektív kezelés (hibás kezelési stratégia, alacsony dózis,

gyógyszerinterakció, intolerancia (a közreműködés hiánya), rohamkiváltó faktorok jelenléte, hibás diagnózis egyaránt vezethetnek terápiás kudarchoz.

Irodalom

1. *Keranen T, Riekkinen P.* Severe epilepsy: diagnostic and epidemiological aspects. *Acta Neurol Scand Suppl* 1988;117:7-14.
2. *Hauser WA.* The natural history of drug-resistant epilepsy: epidemiologic considerations. *Epilepsy Res* 1992;15:25-28.
3. *Adler J, Erba G, Winston KR et al.* Results of surgery for extratemporal partial epilepsy that began in childhood. *Arch Neurol* 1991;133-140.
4. *Vital A, Rivel I, Loisseau H et al.* Histopathology of 110 cortical resections for drug resistant epilepsy. *Rev Neurol* 1994;150:33-38.
5. *Wolf HK, Zentner J, Hufnagel A et al.* Morphological findings in temporal lobe epilepsy: experience with 216 consecutive surgical specimens. *Vehrs Deutsch Ges Pathol* 1994;78:438-442.
6. *Swanson TH.* The pathophysiology of human mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:2-22.
7. *McNamara JO.* The neurobiological basis of epilepsy. *Tins* 1992;15:357-359.

Terápiarezisztens csecsemő- és gyermekkori epilepsziák

Kóbor Jenő

SZOTE, Gyermekklinika

Antiepileptikum ellenére jelentkező rohamok esetén felmerül, hogy epilepsziáról van-e szó, megfelelő-e a gyógyszer típusa és adagja, együttműködik-e a beteg, áll-e kezelhető, esetleg műthető organikus ok a háttérben?

Rohammentesség ellenére is terápiarezisztensnek tartható azonban az epilepszia, ha a pszichoszociális fejlődésben mutatkozik zavar. Ebben az alapbetegség, az epilepsziás működészavar, az antiepileptikumok és környezeti hatások játszanak szerepet.

Gyermekkori terápiarezisztens esetben pathofiziológiai szempontból a gyermekek fokozott görcskészsége, etiológiai szempontból a kongenitális epileptogén tényezők érdemelnek figyelmet. Bár maga a terápiarezisztencia indokolhat agresszívebb, más esetben tartózkodóbb kezelést, az életminőség gyermekek esetében kevésbé differenciáló szempont.

Az epilepszia partialis continua (Kozsevnyikov) krónikus progresszív formája (Rasmussen) 10 éves kor előtt kezdődik, az EEG diffúzan alterált, az alig befolyásolható rohamok mellett progresszív mentális/motoros tünetek mutatkoznak.

A generalizált epilepsziás szindrómák közül a "korfüggő epilepsziás encephalopathiák" a fejlődő agy aspecifikus, korhoz kötött epilepsziás reakciójának tekinthetők. A nem élesen elkülönülő korai myoclonusos encephalopathia és korai infantilis epilepsziás encephalopathia 3 hónapos kor előtt kezdődik, „burst-suppression” EEG-mintával járnak, prognózisuk quo ad vitam is rossz. Előbbinél gyakoribb a familiaritás, illetve anyagcsere-betegség áll a háttérben, töredékes myoclonusok jellemzik, utóbbit inkább destruktív laesio, illetve malformáció okozza, rövid tónusos

roham a tipikus. Az infantilis spasmus, hypsarrhythmias interictalis EEG-vel és pszichomotoros retardációval jellemzett West-szindróma kedvező kimenetelű esetei (10%) a kriptogén formakörből kerülnek ki. Szimptomás betegek aránya a diagnosztika finomodásával (MRI, PET) folyamatosan emelkedik (80-90%).

A Lennox-Gastaut-szindróma sokféle epilepsziás rohammal, lassú-tüske-lassú mintával, valamint mentális retardációval és személyiségzavarral jár. A prognózis mind a rohamok, mind a mentális tünetek vonatkozásában kedvezőtlen, nem egységes. Korábbi kezdete, familiáris/idiopathiás eredete, vezető rohamtípusa és esetenként kedvezőbb prognózisa alapján különítik el tőle a myoclonusos astaticus rohamokkal járó epilepsziát. Ictalis EEG-képe típusos 3 Hz-es generalizált tüske-lassú minta, a betegek azonban ritkán tehetők rohammentessé és a mentális hanyatlás is általános.

A csecsemőkori súlyos myoclonusos epilepszia lázas convulziókkal indul, majd sokáig nagyon terápirezisztens generalizált és fokális rohamok, valamint progresszív neurológiai tünetek is jelentkeznek. Eredetében genetikai tényezők játszhatnak jelentősebb szerepet.

A jelentős elektromos epileptiform aktivitás ellenére az epilepsziás roham csak ritkán jelent gondot a lassú hullámú alvásban folyamatos tüskehullám-kisülésekkel járó epilepsziában (CSWS, ESES) és a szerzett epilepsziás afáziában (Landau-Kleffner). A terápirezisztenciát ezekben az esetekben alig befolyásolható diffúz (demencia) vagy körülírt (afázia) kognitív működészavar jelenti.

Irodalom

1. Roger H, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, Rajna P. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 2nd ed. John Libbey and Co., 1992.
2. Halász P, Rajna P. Epilepszia. Innomark, 1990.
3. Ohtahara S, Ohtsuka Y et al. Prenatal etiologies of West syndrome. *Epilepsia* 1993;34:716-722.
4. Donat. The age-dependenc epileptic encephalopathies. *J Child Neurol* 1992;7:7-21.

Az epilepszia műtéti kezelése

Halász Péter

HIETE, Neurológia Tanszék, Budapest

Az utóbbi évtizedben az epilepszia műtéti kezelésének lehetőségei jelentős mértékben növekedtek. Az MRI, SPECT és PET vizsgálatok, valamint az EEG számítógépes kiterjesztései egyrészt lehetővé tették a lokális epileptogén elváltozások jelentős részének detektálását másrészt a rohamok kiindulásáért felelős pacemaker areák jobb lokalizálását.

Kialakultak a műtéti esetek szelekciójára és a választandó műtéti eljárás, illetve az alkalmazott rezekció nagyságának meghatározására alkalmas kivizsgálási algoritmusok. Az erre a célra alkalmazott multidiszciplináris kivizsgálási technikák alkalmasak az epilepsziás működészavart meghatározó különböző zónák azonosítására és lokalizálására. A legkidolgozottabb és legsikeresebb a temporális lebeny epilepszia műtéti kezelése.

Azokra az esetekre, ahol a pacemaker zónát rezekálni a terület funkcionális jelentősége miatt - várható neurológiai deficit tünetek - nem lehet, kidolgozták az ún. multiplex subpialis transzekció módszerét. Palliatív műtéti beavatkozásként végzik a két félteke összeköttetését korlátozó callosotomiát. A gyermekkori kiterjedt súlyos (katasztrofális) epilepsziás encephalopathiák esetében igen jó eredményeket ad a funkcionális hemispherectomia és egyre inkább korai műtéti lehetőségek alakulnak ki a kisgyermekkori súlyos epilepsziák funkcionális neurológiai képzőközpontjaitól való elválasztásával kapcsolatos módszerekkel lokalizálható eseteiben is.

Az utóbbi években hazánkban is új lendületet kapott az epilepszia sebészete. Többoldalú együttműködés alakult ki a diagnosztikai és műtéti lehetőségek minél teljesebb kihasználása érdekében. A sebészeti kezelés a hazai tapasztalatok szerint is a parciális epilepsziák mintegy 5%-ában 60-75%-ban rohammentességet eredményező és noha költséges, de a költség-haszon vizsgálatok szerint gazdaságos eljárás.

Irodalom

1. Engel JR. Surgical Treatment of the Epilepsies. New York, Raven Press, 1993.
2. Halász P. Az epilepsziadiagnosztika korszerű lehetőségei. Ideggy Szle/Clin Neurosci 1995;48:220-235.
3. Lüders HO. Epilepsy Surgery. New York, Raven Press, 1992.
4. Halász P. Az epilepszia műtéti kezelése. Orvosképzés (megjelenés alatt).

AZ EPILEPSZIA TERÁPIÁJA: 1997

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Az elmúlt évtized alatt jelentős előrelépés történt az epilepszia terápiájában. A korábban alkalmazott antiepileptikumok mellett (carbamazepin, fenitoin, valproinsav, fenobarbital, primidon, ethosuximid, clonazepam) klinikai bevezetést nyertek új gyógyszerek is (pl. lamotrigin, gabapentin, vigabatrin). A megfelelő farmakon kiválasztása a pontos epilepszia klasszifikáción kell, hogy alapuljon. Elsődlegesen monoterápia mellett is nagy a rohamfrekvencia, akkor e farmakonrezisztens betegeknel műtéti beavatkozás javasolt a legtöbb páciensnél. Ha a kombinált terápiás próbálkozások lehetősége kerül szóba. Jelen kerekasztal során megbeszélésre kerül az antiepileptikumok alkalmazásának stratégiája; az antiepileptikumok és az endokrin rendszer kölcsönhatása; az antiepileptikumok teratogén hatása; az epilepsziás betegek gondozásának kérdései. Két közleményt referálunk. Az első az epilepszia műtéti kezelését és az életminőséget vizsgálja, a második pedig az antiepileptikus medikáció és az orális kontraceptívumok kölcsönhatásával foglalkozik.

Irodalom

1. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Saunders WM, Schmidt B. and The International Gabapentin Study Group. Gabapentin (Neurotin) as add-on therapy in patients with partial seizures a double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 1994;35:795-801.

2. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *New Engl J Med* 1996;334:168-175.
3. Petroff OAC, Rothmann DL, Behar KL, Mattson RH. Human brain GABA levels rise after initiation of vigabatrin therapy but fail to rise further with increasing dose. *Neurology* 1996;46:1459-1463.
4. Petroff OAC, Rothmann DL, Behar KL, Lamourex D, Mattson RH. The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:95-99.
5. Walker MC, Sander JWAS. The impact of new antiepileptic drugs on the prognosis of epilepsy: Seizure freedom should be the ultimate goal. *Neurology* 1996;46:912-914.
6. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996;40:367-378.

Az antiepileptikumok alkalmazásának stratégiája

Szupera Zoltán

SZOTE. Neurológia

Az epilepszia többnyire rohamszerű tünetekben megnyilvánuló betegségek gyűjtőfogalma. E kórképek megjelenésükben, rohamformában, lefolyásban jelentősen különbözhetnek egymástól, mégis - többek között - az foglalja őket közös egységbe, hogy a központi idegrendszer kórosan fokozott izgalmi állapotával jellemezhetők. A gyógyszeres kezelés célja a fokozott izgalmi állapot visszaszorítása és így a rohamkialakulás esélyének a csökkentése.

Az antiepileptikum hatása eltérő, nem ritkán többes. 1. Az antiepileptikumok egyik csoportja a feszültségfüggő Na^+ -csatorna blokkolásával csökkenti a sejtek magas frekvenciájú tüzelését. Ide tartozik a carbamazepin, valproat, fenitoin, lamotrigin. 2. Másik csoport a GABA-A receptor által mediált Cl^- -ioncsatorna forgalmának növelésével segíti a hiperpolarizációt. A barbiturátok direkt a Cl^- -csatornához kötődnek és megnövelik az ionophor nyitvatartási idejét. A benzodiazepinek a GABA-A receptor szomszédságában hatnak. A valproat a GABA szintézis serkentésével, míg a vigabatrin a GABA-transzamináz enzim irreverzibilis gátlása révén emeli a GABA szintet. 3. A thalamus relay-sejtjeinek T-típusú (alacsony küszöbű) Ca^{2+} -áramát csökkenti az ethosuximide. 4. A Glutaminerg excitatoros hatás mérséklése ma még jórészt kihasználatlan terület. A lamotrigin a preszimpatikus glutamin felszabadulását csökkenti. Az NMDA-receptort befolyásoló antiepileptikum azonban még nincs a klinikai gyakorlatban. 5. A gabapentin, stiripentol, topiramate és levetiracetam hatásmechanizmusa ma még nem ismert.

Az elsőként alkalmazandó szer megválasztásában a betegség klasszifikálása (szindromatológia) és a rohamforma ismerete a fő szempont. Alapelv, hogy a kezelés monoterápia formájában kezdődjön, a szer bevezetése fokozatosan történjen, az egyénre szabott "hatásos" dózist kell alkalmazni (ami eltérhet az úgynevezett "terápiás" vérszinttől). A kezelésnél figyelemmel kell lenni az akut és krónikus mellékhatásokra. Az akut mellékhatások közül a dózisfüggő toxikus tünetek és mellékhatások, a farmakokinetikai változások (politerápia, terhesség, hormonális változások, életkor),

valamint az allergiás és idiosyncrasiás jelenségek ismerete a fontos. A krónikus mellékhatások közül a vérképzőszervi eltérések, kognitív mínusz tünetek, hormonális diszfunkciók a leggyakoribbak. Ezért a gondozás során időszakosan a gyógyszer vérszintjének az ellenőrzése és laborkontroll szükséges. A monoterápia az esetek kb. 50%-ában hatásos rohamkontrollt biztosít, 25-30%-ban biterápia alkalmazása szükséges, a betegek kb. 20%-a terápiaerezisztens. Közülük kb. 5-10% műtéttel sikeresen kezelhető.

Az epileptogenesis molekuláris-ionális mechanizmusainak minél jobb ismerete, valamint a célzott farmakológiai kutatások eredményeként napjainkban kipróbálásra vagy klinikai bevezetésre kerülő új antiepileptikumok közül (oxcarbazepine, zonisamide, remacemide, flunarizine, denzimol, loreclezole, tiagabine, gabapentin, levetiracetam, topiramate, stiripentol, stb.) vélhetően egyre több kerül be a honi terápiás fegyvertárunkba. Ez, valamint az újabb racionális kezelési stratégiák felismerése, a modern diagnosztikus eljárások (SPECT, PET, digitális EEG, video-EEG) révén a betegségek pontosabb klásszifikálása tovább növelheti a gyógyszeres antiepileptikus kezelés hatékonyságát.

Irodalom

1. *Halász P.* Az epilepszia korszerű gyógyszeres kezelése. *Lege Artis Medicinae* 1995; 5:104-116.
2. *Brodie MJ.* Drug interactions in epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:13-22.

Az antiepileptikumok és az endokrin rendszer kapcsolata

Szok Délia

SZOTE, Neurológia

Epilepszia esetén az idegi és a hormonális rendszer között számos interakció észlelhető. Ezek az interakciók elsősorban a hypothalamuson keresztül valósulnak meg. A hypothalamus olyan struktúra, amely a szervezet élettani folyamatait idegi és hormonális úton egyaránt szabályozza, mint neuroendokrin központ.

Az epilepszia gyógyszeres kezelése évekig tart. A hosszú kezelés során számos gyógyszer-interakcióval és a krónikus mellékhatásokkal is kell számolnunk. A gyógyszerek, így az antiepileptikumok biológiai hatását a farmakokinetikai és farmakodinamikai kölcsönhatások határozzák meg.

A hormonok és az antiepileptikumok közötti interakciók fontos helyei: a kötődés a plazmafehérjékhez és a májon keresztüli metabolizáció. Mind a hormonok, mind az antiepileptikumok kb. 80-90%-ban kötődnek a plazmafehérjékhez. Az antiepileptikum átalakítását a máj monooxygenáz rendszere végzi. Az enziminduktor antiepileptikumok csökkentik a vérben a hormonszinteket, valamint fokozzák a plazmafehérjék szintézisét, ezáltal csökkentve a biológiailag aktív hormonmennyiséget. Vizsgálatok alapján ezek a vérkémiiai változások klinikai tünetekben is megnyilvánulhatnak. A fenitoin alkalmazása során észlelt hirsutizmus és hyperglycaemia a mellékvesekéreg-hormonok fokozott termelésének tulajdonítható. Valproat kezelés kapcsán menstruációs zavarokat, policystás ovarium szindrómát és hyperandrogenizmust tapasztaltak. Tanulmányok alapján az ösztrogénnek mintegy "rohamprovokáló", míg a progeszteronnak "rohamvédő" hatása lehet. A perimenstruális epilepsziás rohamszaporulat hátterében

ezek a hatások is szerepet játszhatnak. A pajzsmirigy működészavara szintén emelheti a rohamfrekvenciát. Antiepileptikum egyúttadása antikoncepcióval az enzimindukció miatt mindkét szer hatását gyengítheti. Generalizált tónusos-klónusos és komplex parciális roszullétek után a szérumban emelkedett prolaktin és ACTH/kortizol szinteket mértek. Ezek az elváltozások arra utalnak, hogy az epilepsziás működészavar, illetve az antiepileptikumok a hypothalamus funkcióját befolyásolják, endokrin tüneteket produkálva.

Az idegi és hormonális rendszerek közti interakciók ismerete segíthet a rohamkiváltó tényezők feltárásában és az epilepsziával kapcsolatba hozható endokrin működészavarok felismerésében. A gyógyszeres antiepileptikus kezelés szélesedésével mód nyílt az adekvát terápiás stratégia megválasztására.

Irodalom

1. Szupera Z, Györök Gy, Klivényi P, Vécsei L. Endokrin zavarok epilepsziás kórképekben. *Ideggy Szle/Clin Neurosci* 1995;48:236-251.
2. Herzog AG. Reproductive endocrin considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia* 1991;32:27-33.

Az antiepileptikumok teratogén hatásai

Gárdián Gabriella

SZOTE, Neurológia

Az epilepszia a népesség 0,3-0,6%-át érinti. A betegség 2/3-ad része 18 éves kor előtt kezdődik. A veleszületett fejlődési rendellenességek incidenciája a normál populációban 1000 élve szülésre 30, míg epilepsziás anyák esetén 70-140.

Epilepsziás nőbetegeknél a teratogenitás kockázata többfaktorú. A legjelentősebb kockázati tényező a terhesség alatti antiepileptikum (AE) expozíció. Különösen magas szérumkoncentrációt eredményező nagy dózisok és több AE együttes alkalmazása esetén kell fokozott rizikóval számolni, ugyanis a monoterápia során előforduló 5-7%-os malformációs ráta az utóbbiak esetén 10-20%-ra növekedhet. Korábban leírtak AE specifikus malformációs szindrómákat, de az utóbbi évek vizsgálatai azt igazolták, hogy nincsenek az egyes AE-okra kizárólagosan jellemző defectusok. Egyedül valproat és carbamazepin esetén figyelhető meg a velőcsőzáródási rendellenességek kiugróan magas előfordulása (valproat esetén 1-2%, carbamazepin alkalmazásakor pedig 0,9-1% az átlag populációban megfigyelhető 0,1-0,2%-os gyakorisággal szemben). Az AE-ok teratogén hatásáért vélhetően a metabolizmus során keletkező epoxid típusú vegyületek a felelősek. Ezek a molekulák interakcióba lépnek a makromolekulákkal (DNS, RNS, proteinek) és így befolyásolják a szöveti differenciálódást. E vegyületek keletkezésében kulcsfontosságú az epoxid detoxifikáló mechanizmusok (főleg az epoxid-hidroláz) működése. Ezen enzimek veleszületett „gyengesége” (genetikus fogékonyság) vagy a farmakokinetikai interakciók miatti gátlása fontos tényezői a malformációk kialakulásának. A velőcsőzáródási rendellenességek kialakulásában a folsav hiányának is szerepet tulajdonítanak (mind a terhesség, mind az AE expozíció egyaránt csökkentik a folsav szintet). Másik fontos kockázati tényező a terhesség alatti rohamok jelentkezése. A generalizált tónusos-klónusos jelenségekkel járó roszullétek alatt kimutatható a

magzati szívműködés tartós bradikardizálódása. Ez a roham okozta magzati hypoxiára utal. Status epilepticus esetén az anyai mortalitás 30%, a magzaté pedig 50% körül van.

Másik fontos kérdés, hogy a terhesség befolyásolja-e a rohamgyakoriságot? Nagy beteganyagot átfogó statisztikai adatok azt mutatják, hogy összességében a terhesség alatt a rohamszám nem fokozódik (a terhesség nem „rontja” az epilepszia betegségét). Bizonyos esetekben azonban előfordulhat a rohamfrekvencia növekedése. Ezt nem ritkán a gyógyszerelhagyás helytelen gyakorlata okozza. Terhesség alatt megváltozik az AE-ok farmakokinetikája. A hemodilúció és a hormonális változások miatt az AE-ok szérumszintje 20-40%-al is csökkenhet. A szabad (fehérjéhez nem kötött, biológiailag aktív) frakció aránya azonban nem változik, ezért ennek nincs rohamprovokáló hatása.

Látható, hogy a terhesség alatti AE expozíció és rohamok fokozott malformációs kockázatot jelentenek. A Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga azonban megfogalmazta azokat az irányelveket, melyek szem előtt tartásával azok minél alacsonyabb szintre csökkenthetők. A főbb szempontok a következők. Terhesség alatt is az epilepsziás szindrómának és rohamformának megfelelő gyógyszert kell alkalmazni. Cél a teljes rohammentesség (főleg a generalizált rohamok esetén). Törekedni kell a monoterápiára és a legalacsonyabb hatásos dózis alkalmazására. A kiugró plazmacsúcsok elkerülésére elhúzódó felszívódású szereket használunk. Kíváncos a gyógyszer szérumszintjének a terhesség ismertté válásakor és az első trimeszter végén történő ellenőrzése (ha van rá lehetőség, akkor a szabad szérumszinteket is határozzuk meg). A terhesség első trimeszterében adjunk folsavat 1-4 mg/nap dózisban. A rutin nőgyógyászati vizsgálatok (magzati UH, szérumszintek) mellett velőcsőzáródási rendellenesség fokozott rizikója esetén mérlegelendő az amnion folyadék alfa-fetoprotein meghatározása. Enziminduktor AE esetén K-vitamin adása a 37. héttől. Az epilepsziás nőbeteg lehetőleg intézetben szüljön. Szülés után szoptathat (egyedül barbiturát tartalmú AE képezhet ellenjavallatot a magzati szedáció miatt).

Ezek a szempontok a megelőzést szolgálják, egy részüket a terhesség előtt kell alkalmazni. Ennek pedig fontos feltétele az epileptológiai gondozó hálózatok minél szélesebb körű tevékenysége és a társszakmákkal való együttműködés.

Irodalom

1. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management and care of the pregnant women with epilepsy. *Neurology* 1992;42:149-160.
2. Kaneko S, Otani K, Kondo T. Malformation on infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42:68-74.
3. Lindhout D. Pharmacogenetics and drug interactions: role in antiepileptic-drug-induced teratogenesis. *Neurology* 1992;42:43-47.
4. Van Allen MI, Fraser FC, Dallaire L et al. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. *Can Med Assoc J* 1993;149:1239-1243.

Az epilepsziás betegek gondozásának nehézségei néhány eset kapcsán

Nagy Á., Szólics M.

Pándy Kálmán Kórház, Neurológiai Osztály, Gyula

A Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórház I. Idegosztályán három évtizede működik EEG-laboratórium és epilepszia ambulancia, ahol jelenleg 3000 beteg rendszeres ellenőrzését végezzük. Az alkalmi konvulziót elszenvedett, pl. krónikus alkoholistá betegeket is mi követjük. A régebben diagnosztizált, valóban epilepsziás betegeknél a kezelőorvos, gondozó orvos belátása szerint kétirányú koponya Rtg., PEG, carotisangiographia, agyscintigraphia történt a fizikális, laboratóriumi és EEG vizsgálatokon kívül. A kivizsgálás stratégiájának változása, a diagnosztikus lehetőségek bővülése ezen betegeknél speciális problémákat vethetnek fel a diagnózis pontosítására, illetve a korrekt gyógyszeres kezelésre vonatkozóan. Ennek szükségessége akkor merül fel, ha az epilepsziás állapot változott, pszichopathológiai tünetek alakultak ki vagy a fizikális status változott, a terápia kudarcot vallott, az antiepileptikum mellékhatásai miatt módosítani kell a terápiát.

A gondozott betegeknél sok esetben nincs a fentiekben részletezett változás, így újravizsgálásuk sem mindig történt meg. Két beteg kórtörténetét ismertetjük, akiknél 20, illetve több mint 10 éve ismert az epilepszia betegség, stagnáló fejfájás miatt, illetve a beteg kérésére, a műtéti gyógyíthatóság reményében történt újravizsgálás. Előbbinél bal frontobasalis, thrombotizált, elmeszesedett, műtetet nem igénylő, óriásaneurisma, utóbbinál bal temporalis, maradandó neurológiai deficit tünetek nélkül nem operálható arteriovenosus malformáció igazolódott.

Nem tipizált leukodystrophia esete szimptómás fokális epilepszia háttérben

Halics Éva, Szólics M.

Pándy Kálmán Kórház, Gyermekosztály, Neurológia, Gyula

A szerzők egy 13 éves, fokális epilepsziás fiú kórtörténetén keresztül próbálják felvillantani a modern vizsgáló eljárások közepette is rendkívül nehéz utat, amely a diagnózis megközelítéséhez vezethet. Neuropathológiai vonatkozásban az agyvelő fehérállományának elvelőtlenedése rendellenes kémiai fejlődés útján hozza létre a leukodystrophiák csoportját. A neuronális anyagcserezavarok klinikai tüneteinek megjelenési sorrendisége jellegzetes lehet, mint demencia, konvulzió, ataxia, spasticitas, pyramis jelek. A ma korszerű képző eljárások, így az MRI demonstratívan mutatja a progresszív multifokális leukodystrophia periventricularis demyelinizációs képét.

Esetismertetés:

L. L. 13 éves fiú 1996. május 30-án eszméletvesztéssel, bal oldali klónusokkal, majd másodlagosan generalizálódó görcsökkal került sürgősséggel intézeti felvételre. Előzményi adatai szerint a mater zavartalan terhességéből szekunder fájásgyengeség miatt sectio caesareaval született. Perinatalis szak zavartalan. Motoros fejlődése rendben volt. 2 évesen beszélt és nappal szobatiszta volt. Enuresis nocturna 13 éves koráig fennállt. Óvodai teljesítménye jó volt, iskolát jól kezdte, ügyes volt. Nyolc évesen

magatartása megváltozott, feledékenység, fáradékonyság, iskolai teljesítmény romlás, 9 évesen diffúz hajritkulás, intermittáló fejfájás jelentkezett.

Családi anamnesis:

A mater apjánál paralysis spinalis spasticát állapítottak meg, rajta kívül 3 fiútestvér hasonló betegségben szenved. Mater apai nagyanyja testvérének a fia sclerosis multiplex, a mater nővérének fia epilepsziás.

Vizsgálati leletek:

EEG: Az első görcsrohamot követő 24 órán belül jelentős jobb féltekei lassulás hátsó területi maximummal, bal oldali labilitással. Vélemény: Oedemát alteratio.

Ictalis EEG: jobb féltekei, később generalizált epilepsziás működészavart igazolt.

Interictalis EEG (kb. 1,5 hónap múlva): következőes aszimmetria jobb temporalis és occipitalis lassultsággal, amelyben diszkrét irritatív jelek észlelhetők.

QEEG: Diffúz, de dominálónan hátsó területi és jobb túlsúlyú háttértevékenység-lassulást mutat.

Koponya CT: Az oedemára utaló indirekt jelek mellett a hátsó szarvak körül fehérállományi hypodensitas. Kontroll vizsgálatnál változatlan hypodensitas.

Agyi MRI: Leukodystrophiára jellemző kiterjedt, dominálónan hátsó területi fehérállomány-károsodás mellett jobb oldalon temporalis mesialis sclerosis.

SPECT: Hypoperfúzió jobb oldalon parietooccipitalisan.

Látótér: Mko. körben 15-20 fokkal szűkebb.

VEP, ERG: LED-ingerléssel vizsgálva mko. jól reprodukálható VEP és ERG vezethető el.

BERA: Mko. jól kiváltható agytörzsi válaszok, jelentősen megnyúlt III-IV-V-ös hullámokkal. Vélemény: Kétoldali retrocochlearis laesio valószínűsíthető.

Conjunctiva biopszia: Metakromatikus, ill. globoid sejtes leukodystrophiára, adrenoleukodystrophiára utaló morfológiai károsodás nem látszik. Nem specifikus, enyhe, fiziológias határon lévő eltérések.

Labor: Se kortizol.: norm., vizelet retardteszt: neg., leukocyta homogenisatum: arylsulfatase A norm.

Hasi UH: Máj mérsékelten megnagyobbodott, egyéb eltérés nélkül.

Izotóp renográfia: mko. szabályos perfúzió.

ABPM: systolés érték a hypertonia irányában.

Neurológiai statusában göctünet nélkül enyhe izomhypotonia, átmeneti végtag- és törzsataxia.

Gyermekepszichiátriai vizsgálat: depresszív tünetcsoport, klinikailag tic, enuresis, onychophagia. Szorongás, mentális elégtelenség. MAWI-féle intelligencia teszttel kifejezett dementálódás (IQ: 71).

Megbeszélés:

A több mint 8 hónapos megfigyelési idő alatt számos vizsgálaton átesett fiúnál egyértelmű demyelinizációra utaló MRI eltérést, jobb féltekei desorganizációt és irritatív jeleket mutató EEG-t és folyamatosan romló mentális teljesítményt, dementálódást igazoltunk. Ezen leletek alapján klinikailag leukodystrophia képe bontakozott ki, amelynek hátterében enzimhiba és jellemző patológiai elváltozás nem volt kimutatható, így a patológiailag még mindig elég komplikált leukodystrophia osztályozásában elkülönítő diagnózisra szert tenni nem tudtunk. Esetünk újra rávilágít diagnosztikus nehézségeinkre, amelyek az amúgy is csekély terápiás lehetőségeinket fokozottan

beszűkítik. Az enzim és szövettani vizsgálatok elvégzéséért köszönettel tartozunk a SZOTE Gyermekklinika és Patológiai Intézet munkatársainak.

Az epilepszia sebészeti kimenetelének értékelése az életminőség mérésének felhasználásával

Kiss Csaba

SZOTE, Neurológia

Az epilepszia sebészeti megoldása egyre általánosabban használt kezelési stratégia a terápiarezisztens betegeknel. Az epilepszia sebészeti központok között nincs egyértelmű konszenzus a műtét kimenetelének értékelésére. A legtöbb klasszifikációs rendszer a rohamok frekvenciája szerint csoportosítja a betegeket, de különböznek abban egymástól, hogy hogyan definiálják az egyes kimeneteli kategóriákat. A szerzők célkitűzése egy olyan klasszifikációs rendszer létrehozása volt, mely standardként szolgálna az epilepsziasebészet kimenetelének értékelésére. Ehhez egy életminőséget leíró klinikai skálát, az Epilepsy Surgery Inventory-t (ESI-55) használták, mely alapot biztosított hét korábban közölt rohamalapú rendszer összehasonlítására. 133 epilepsziaműtéten átesett terápia rezisztens beteggel az ESI-55-öt töltették ki, majd a klasszifikációs rendszerek egyes kimeneteli kategóriáiba sorolták őket a műtét előtti és utáni rohamfrekvencia ismeretében. Az életminőség pontértékének változását az egyes kategóriák között variancia analízissel határozták meg. Az életminőség mérése alapot biztosított a rohamalapú rendszerek összehasonlítására és segítségével sikerült egy standard klasszifikációs rendszer ajánlása.

Irodalom

1. *Vickrey et al.* Outcome assessment for epilepsy surgery: The impact of measuring health-related quality of life. *Ann Neurol* 1995;37:158-166.

Az antiepileptikumok és az orális antikonceptívek interakciói: egy felmérés tapasztalatai

Klivényi Péter

SZOTE, Neurológia

Az Amerikai Egyesült Államokban random módon 1000-1000 neurológus és szülész szakorvost választottak ki, akiknek kérdőívet küldtek ki, hogy felmérjék a szakorvosok ismereteit az antiepileptikumok és az orális antikonceptívek interakcióiról. Két fő kérdésre keresték a választ:

1. Tudják-e a megkérdezettek, hogy az antiepileptikumok enziminduktorok és csökkentik az orális antikonceptívek hatékonyságát, ezáltal nem várt terhességet okozhatnak?

2. Véleményük szerint az antiepileptikumok emelik-e fejlődési rendellenességek valószínűségét?

A kérdőívén általános kérdések mellett (kor, végzés, ill. a szakvizsga éve, munkahely) az interakciókra vonatkozó konkrét kérdések szerepeltek (Hogyan tájékoztatja betegét a terhesség előtt a várható fejlődési rendellenességekről? Lebeszéli-e az epilepsziás nőbetegeit a terhességről? Mennyire tájékozott az antiepileptikumok és az orális antikonceptívumok interakcióiról? Ismeretei szerint mely antiepileptikumok lépnek interakcióba az antikonceptívumokkal? Változtatja-e a fogamzásgátló dózisát epilepsziás betegeinél? Előfordult-e betegek között nem várt terhesség antiepileptikum szedése miatt?).

Eredmények

A megkérdezettek közül 160 neurológus (16%) és 147 szülész (14,7%) válaszolt 6 hónapon belül. Az eredmények szerint a neurológusok 75%-a, a szülészek 59%-a tartja tájékozottnak magát az interakciók terén. Azonban csak a neurológusok 4%-a (!!) tudta (és a szülészek közül senki) mind a 6 leggyakoribb antiepileptikum esetében, hogy melyek enziminduktorok. A neurológusok 77%-a tudta, hogy a fenitoin, a carbamazepin és a fenobarbitál interferál a hormonkészítményekkel, de csak 38%-uk tudta, hogy a valproát nem. A szülészek közül 77%-uk tudta, hogy a fenitoin interferál, míg ezt a carbamazepinről és a primidonról csak 44%, ill. 17%-uk. Csak 29%-uk tudta, hogy a valproát nem változtatja az antikonceptívumok szintjét. A neurológusok 41%-a, illetve a szülészek 43%-a emelte az fogamzásgátló dózisát. 27%-ban ill. 21%-ban fordult elő a praxisukban nem kívánt terhesség. A neurológusok inkább alábecsülték, míg a szülészek inkább túlbecsülték a fejlődési rendellenességek előfordulását. A neurológusok 3%-a, illetve a szülészek 5%-a nem tanácsolta a teherbe esést.

A felmérésnek sok hátránya van: kevés a visszaérkezett kérdőív; volt lehetőségük, hogy a válaszoknak utánanézzenek; de mindenképpen jelzi a szakorvosok ismereteinek hiányosságát ezen a téren.

Irodalom

1. *Krauss GL, Brandt J, Camphell M, Plate C, Summerfield M.* Antiepileptic medication and oral contraceptive interaction: A national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996;46:1534-1539.

FEJFÁJÁS

CLUSTER TÍPUSÚ FEJFÁJÁS: 1996

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

A cluster típusú fejfájás döntően a férfiak betegsége. Paraxismusokban zajlik és a 10 percnél rövidebb vagy a 3 óránál hosszabb roham ritka. A fájdalom általában a szem körüli területre lokalizálódik, éles, hasító jellegű. Újabb in vivo humán vizsgálatok igazolták a trigeminovascularis rendszer aktiválódását a cluster roham során¹. A fejfájásperiódus alatt a jugularis externából származó plazmában mért kalcitonin génnel kapcsolatos peptid (CGRP) és vasointestinalis peptid (VIP) koncentrációja emelkedett, míg a neuropeptid Y (NPY) és a P anyag (SP) szintje nem változott. Mind az oxigén adása, mind pedig a sumatriptan kezelés kedvezően befolyásolta a roham klinikai lefolyását és megszüntette a trigeminovascularis rendszer aktiválódását. Ezen adatok azt igazolják, hogy ~~noha~~ a migrén és a cluster fejfájás klinikai képe különbözik, pathomechanizmusuk sok vonatkozásban hasonló^{2,3}.

Jelen kerekasztal során megbeszélésre kerül: a cluster fejfájás pathomechanizmusa, klinikai tünetei és terápiája; a SOTE Neurológiai Klinika Fejfájás Ambulancia beteganyagán a sumatriptan kezeléssel szerzett tapasztalatok; a sumatriptan hatásmechanizmusának morfológiai modellje; végül egy eset ismertetés (tüdőcarcinoma agyi metasztázis clusterszerű fejfájás tünettannal).

Irodalom

1. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascularis activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. Brain 1994;117:427-434.
2. Tajti J, Szok D, Vécsei L. A cluster fejfájás trigeminovascularis elmélete (Közlés alatt).
3. Ekblom K. Treatment of cluster headache. Ideggy Szle/Clin Neurosci 1994;47:13-15.

A cluster fejfájás: pathomechanizmus, klinikai tünetek, terápia

Tajti János, Szok Délia, Vécsei László

SZOTE, Neurológia

A cluster típusú fejfájásra történő első utalást Thomas Willis, *De Anima Brutorum* című művében találjuk, mely a XVII. században került kiadásra. Ezt követően különböző korokban más-más névvel illették e kórképet. A mai elnevezését 1952-ben Kunkle vezette be. Prevalenciája 0,05-2,4% között van. A cluster fejfájás klinikai megjelenésében a leggyötrőbb fájdalmak egyike, mely féloldalt orbitálisan, periorbitálisan jelentkezik. A fájdalmat azonos oldali conjunctiva belőveltség könnyezés, szemhéj oedema, ptosis, miosis, orrfolyás, vagy orrlyuk eldugulás kíséri. Az azonos oldali arcfél gyakran kivörösödik és verejtékezik. A fájdalom kezelés nélkül 15-180 percig tart és naponta 1-8-szor jelentkezik. Az epizodikus cluster fejfájásra jellemzőek a hét naptól egy évig tartó periódusok, melyeket 14 napig, vagy tovább tartó fájdalommentes szakaszok különítenek el. A krónikus cluster fejfájás esetén a rohamok egy évnél tovább tartanak remissio nélkül, vagy a remissio időtartama kevesebb, mint 14

nap. Klinikai megjelenésére jellemző, hogy a betegség kezdődhet krónikus formával, de az epizódikus is átmehet krónikussá, illetve a krónikus is szelídülhet epizódikussá.

A klinikai tünetekből három, a kóreredettel összefüggő tényre következtethetünk: (1) A fejfájás rendszerint periorbitalisan jelentkezik. Ez felveti az ipsilaterális nociceptív trigeminalis pályák aktivitását. (2) A könnyezés és az orrfolyás a paraszimpatikus rendszer aktivitását tükrözi. (3) A ptosis és a miosis a szimpatikus rendszer gátlására utal. Feltehetően létezik egy agytörzsi reflex kapcsolat, mely a Gasser-dúc ingerületbe jöveletekor aktiválódik.

A reflexív alkotói: - afferens: a sensoros n. trigeminus ramus ophthalmicusának centrális ága; - központ: a VII-es és IX-es agyideg paraszimpatikus magcsoportjai; - efferens: a VII-es és IX-es agyideg paraszimpatikus perifériás ágai.

Spontán cluster rohamban és nitroglycerin indukálta rohamban a véna jugularis externában a CGRP és a SP plazmaszintje megemelkedett. Oxigéninhaláció és sumatriptan subcutan terápiára a CGRP koncentrációja normalizálódott. Ezek az adatok rámutatnak a trigeminovascularis reflex funkciójára cluster fejfájásban.

Rohamterápia: 6-12 mg/nap sumatriptan sc., 7 l/min. 100%-os O₂-inhaláció 15 percen át, ergotamin tartarát 0,25-1 mg/nap s.c.

Roham megelőző terápia: 360-480 mg/nap verapamil, 50-1000 mg/nap lithium, 40-80 mg/nap prednisolon, 3-4 mg/nap ergotamin-tartarát.

Irodalom

1. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. Brain 1994;117:424-434.
2. Fanciullacci M, Allesandri M, Figini M, Geppe HP, Michelacci S. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. Pain 1995;60:119-123.

Cluster típusú fejfájás a SOTE Neurológiai Klinika Fejfájás Ambulancia beteganyagán: tapasztalatok a sumatriptannal

Jelencsik Ilona

SOTE, Neurológia Klinika, Budapest

Az 1979 óta működő fejfájás ambulanciánkon eddig 191 cluster fejfájásban szenvedő beteget kórisméztünk és kezeltünk. A nemek megoszlása (férfi : nő=5 :1), az epizódikus és krónikus forma aránya (5:1) megegyezik az irodalomban találhatóval. A típusosan "keresztrefeszítő" erős fájdalom éles hasító, szigorúan féloldali, és ugyanazon oldali marad a cluster periódus egész tartama alatt. Betegeink mintegy felénél naponta egy roham jelentkezik, többségében 20-60 perc időtartammal. A betegek többségét egy-két rohamperiódus jellemzi évente, melynek időtartama 2-8 hét átlagosan.

A betegség oki kezelése nem megoldott. A rohamok sikeres kezelése sumatriptannal, a betegek életminőségének javításában már ma is jelentős előrelépést hozott. Húsz betegünk mintegy 350 rohama kapcsán azt észleltük, hogy a sc. sumatriptan injekció a fájdalmat a betegek 95%-ban 20 percen belül megszüntette. Tizenegy beteg (240) roham alatt észlelt mellékhatást, mely azonban egyiküket sem tartotta vissza az

injekció újabb használatától. A készítmény hosszabb-rövidebb távú alkalmazása során is megőrizte hatékonyságát.

Irodalom

1. *Krabbe A.* Early clinical experience with subcutaneous GR43175 in acute cluster headache attacks. *Cephalalgia* 1989;S10:406-407.
2. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:322-326.

Szerotonin agonista hatása a cereбрalis dura mater CGRP-innervációjára és a caudalis trigeminusmag c-fos expressziójára kísérletes migrénmodellben

Knyihár E., Tajti J., Samsam M., Sáry Gy., Vécsei L

SZOTE, Neurológia

A supratentoriális cereбрalis dura mater a nociceptio szolgálatában álló gazdag szenzoros innervációval rendelkezik, amely többségében kalcitonin-génrelációs peptid (CGRP) tartalmú idegrostokból áll. Korábbi vizsgálataink tanúsága szerint a Gasser-dúc elektromos ingerlésének hatására, ami a migrén kísérletes modelljének tekinthető, a CGRP-immunopozitív axonok perivascularis végződései 3-4-szeresükre növekednek; ezt a terminálok rupturája követi. Jelen tanulmányunk célja a migrénellenes szerotoninagonista sumatriptan hatásának immunhisztokémiai elemzése volt. Megállapítottuk, hogy a Gasser-dúc ingerlését megelőzően adott iv. sumatriptan hatására a terminálok rupturája elmarad, s a CGRP az axonok preterminális szakaszaiban akkumulálódik, aminek következtében a preterminális szakaszok immunopozitív varikozitásai jelentősen megsaporodnak és megnövekednek. Minthogy migrénes rohamban megnövekszik a vérplazma CGRP-szintje, s mivel a sumatriptan 5-hydroxytriptamin-agonista hatása révén fejt ki migrénellenes hatását, feltételezzük, hogy a vasodilatatív CGRP-felszabaduláshoz szabad szerotonin receptorokra van szükség; ezt a folyamatot a sumatriptan az 5-HT-1D receptorokhoz kötődve akadályozza meg. A Gasser-dúc elektromos ingerlésének immunhisztokémiai jeleként a nucleus caudalis trigemini-ben ipsilateralisan felsaporodnak a c-fos proteint exprimáló sejtek; ezt azonban az iv. sumatriptan, mely nem jut át a vér-agygáton, nem tudja kivédeni.

Vizsgálatainkból következik, hogy a különböző klinikai folyamatok során bekövetkező neurobiológiai jelenségek immunhisztokémiai módszerekkel való vizualizálása lehetővé teszi további prospektív migrénellenes szerek centrális és perifériás hatásának analízisét.

Irodalom

1. *Knyihár-Csillik et al.* Effect of serotonin agonist (sumatriptan) on the peptidergic innervation of the rat cerebral dura mater and on the expression of c-fos in the caudal trigeminal nucleus in an experimental migraine model. *Neurosci Lett* 1995;184:189-192.
2. *Shepherd SL et al.* Comparison of the effects of sumatriptan and the NK1 antagonist CP-99,994 on plasma extravasation in dura mater and c-fos mRNA

expression in trigeminal nucleus caudalis of rats. *Neuropharmacology* 1995;34: 255-261.

Tüdőcarcinoma agyi metasztázisa clusterszerű fejfájással

Tajti J., Szok D., Sas K., Vörös E., Vécsei L.

SZOTE, Neurológia és Radiológiai Klinika

A Nemzetközi Fejfájás Társaság 1988-ban a *Cephalalgia* című folyóirat supplementumában adta közre és határozta meg definíciószerűen az egyes fejfájásformákat. Ezek alapján a fejfájásokat két nagy csoportba osztjuk, úgymint önálló (primer) és tüneti (szimptómás) fejfájások. A szimptómás formához tartoznak - ahogy nevéből is ered - a különböző megbetegedésekhez társuló fejfájások, a primer vagy önálló fejfájásokhoz pedig a migrén és variánsai, a tenziós típusú fejfájás, a cluster fejfájás. Ezeket a formákat a fejfájás és a kísérő jelek jellemzik a negatív neurobiológiai lelet mellett. Így a cluster fejfájásra jellemző, hogy periorbitalisan jelentkező, conjunctivális irritációval, könnyezéssel, az azonos oldali orrlyukdugulással vagy orrfolyással, az arc kipirulásával járó igen éles, heves fájdalmak, melyek néhány napig tartanak és különböző hosszúságú fájdalommentes periódus után ismét visszatérnek. Főként a középkorú, erősen dohányzó férfiak betegsége.

Esetünkben 55 éves, erősen dohányzó taxisofőr jelentkezett az említett panaszokkal és tünetekkel. Első klinikai vizsgálatát már 5 héttel megelőzték kezdeti fájdalmai. A fizikális neurológiai vizsgálat mindössze a bal n. ophthalmicus régiójában talált hypaesthesiát, egyebekben neurológiai statusa negatív volt. Mivel korábban sohasem volt ilyen jellegű és hagyományos analgeticumokra nem szűnő fejfájása, ezért koponya CT vizsgálat történt, mely számos agyi metasztázist igazolt és ezt a koponya MRI vizsgálat is megerősítette. Az ekkor elvégzett primer tumorkutatás (mellkas RTG. és CT, csontszcintigráfia, pajzsmirigy UH és szcintigráfia, hasi és kismedencei UH, prostata UH, rectoscopia) negatív eredményt adott. Ezért a hisztológiai diagnózis céljából CT vezérelt agyi biopszia történt a bal parietalis lebenyből két mélységből. A hisztológiai eredmény felvetette a malignus epithelialis tumor, adenocarcinoma lehetőségét és így a pulmonális eredetet.

Ezt követően palliatív céllal teljes agykoponya besugárzás történt (30Gr), melyre átmenetileg fejfájása csökkent. Alig két hét múlva azonban súlyos neurológiai deficit-jelek alakultak ki mindkét oldali femoropoplitealis trombózis, bal pulmonalis multiplex embolizáció kíséretében. Az elkészült mellkas RTG a jobb tüdőfélben a felső lebenyben egy 1 cm átmérőjű lágyrészintenzitású kerek árnyékot igazolt.

Végül az első tünetek jelentkezését követően 5 hónappal betegünk exitált, pulmonalis embolizáció, cerebralis oedema és cerebellaris tonsillák herniatioja okozta tünetek között.

Úgy véljük, hogy esetünk több szempontból tanulságos:

Először jelentkező cluster fejfájás tüneteikor javasoljuk a neuroradiológiai vizsgálatok (koponya CT, koponya MRI) elvégzését. A cluster, clusterszerű fejfájás pathomechanizmusában az interleukin-1-nek (IL-1) és a tumornecrosis-faktornak (TNF) jelentősebb szerepet kell hogy tulajdonítsunk.

Esetünk tovább gazdagította az irodalomban eddig közölt clusterszerű fejfájás esetszámát.

Irodalom

1. *Mathew NT.* Symptomatic cluster. *Neurology* 1993;43:1270.
2. *Masson C, Lehericy S, Guillaume B, Masson M.* Cluster-like headache in a patient with a trigeminal neurinoma. *Headache* 1995;35:48-49.

TENZIÓS TÍPUSÚ FEJFÁJÁS: 1996

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Ismeretes, hogy a primer fejfájásbetegségek közül leggyakoribb a tenziós típusú fejfájás (TTF) előfordulása. Pathomechanizmusa nem pontosan tisztázott. A nyakizomfeszülés mellett a központi idegrendszeri neurotransmitter-rendszer számos zavarát (monoaminok és metabolitjaik, aminosavak, neuropeptidok stb.) igazolták e kórképben. A pathomechanizmus pontosabb ismerete alapján felvetődik a különböző fejfájástípusok (migrén, cluster, TTF) kialakulásában a trigeminovascularis rendszer szerepe. A cervicogen fejfájás fogalmát közel másfél évtizede *Sjaastad* vezette be. Az IASP 1994-es értékelésében helyet kaptak a "*sjaastadi*" kritériumok is. Napi klinikai gyakorlatunkban a lumbálpunkciót követő fejfájás visszatérő probléma. Ezért különösen indokolt a kérdéskör tárgyalása, e fejfájástípus előfordulásának csökkentése. A kerekasztal során előadás hangzik el (1). a TTF pathomechanizmusáról és klinikumáról, (2). a cervicogen fejfájásról, (3). a TTF differenciáldiagnózisáról és pszichoterápiájáról, (4). valamint a lumbálpunkciót követő fejfájásról.

Irodalom

1. *Bozsik Gy, Csanda E, Jelencsik I, Kovács K.* Fejfájás. *Literatura Medica*, Budapest, 1994.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnosis criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988;8:1-96.
3. *Moskowitz MA.* The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-168.

A tenziós fejfájás pathomechanizmusa és klinikuma

Tajti János, Szok Délia, Vécsei László

SZOTE, Neurológia

A Nemzetközi Fejfájás Társaság (IHS) kritériumai alapján a tenziós típusú fejfájásnak két fő formáját különítjük el.

Az első az epizodikus tenziós típusú fejfájás: havonta 15-nél kevesebb, de legalább 10 roham, amely 30 perctől 7 napig tart. Típusosan nyomó, szorító jellegű, de nem lüktető, enyhe vagy közepes erősségű, kétoldali halántéktáji vagy homlok körüli, pántszerű fájdalom, mely a szokásos fizikai aktivitásra nem fokozódik, photo- és phonophobia nem kíséri.

A másik a krónikus tenziós típusú fejfájás: Havonta 15-nél több fejfájásroham van, mely egész nap tart és legalább 6 hónapon keresztül jelentkezik az epizodikus formával megegyező sajátságokkal.

A tenziós típusú fejfájás pathomechanizmusa pontosan nem ismert. Az utóbbi évek biokémiai eredményei azonban egyre inkább támogatják azon hipotézist, amely azt feltételezi, hogy az önálló fejfájásbetegségek között csak mennyiségi és nem minőségi különbség van, így azok egy fejfájásspektrumba tartoznak. Ezen szemléletmódba illeszkedik a cervico-trigeminovascularis modell is. A cervico-trigeminovascularis teória középpontjába a *Moskowitz-féle* trigeminovascularis elméletet helyezik a tenziós fejfájás vonatkozásában, és azt a következőképpen egészítjük ki. Megfelelő inger hatására a nucleus raphe dorsalisból szerotonin, a locus coeruleusból norepinephrin szabadul fel. Triggerelő impulzusként szerepelhet fizikai (temporomandibularis ízületi elégtelenség), kémiai (hormon, diéta, gyógyszer) és pszichés (stressz, hangulati élet) eredetű inger. A raphe magvakból felszabadult szerotonin egyrészt ingerlően hat az area postremára, a hányás központjára és vomítást okoz. Másrészt a norepinephrinnel együtt a craniocervicalis vasculatúrában érátmérő-változást idéz elő. Ez a kaliberváltozás a perivascularis trigeminális érző idegvégződéseknél ingerületet kelt, mely a Gasser-dúc idegsejtjeiben izgalmi állapotot hoz létre. A stimulált állapotú pseudounipolaris neuronok antidromosan neuropeptideket (CGRP, P anyag) bocsátanak a duralis vasculatúrába, ahol neurogén inflammációt (vasodilatáció, extravasáció) váltanak ki. Az ingerület pedig ortodromosan a centrális agytörzsi spinalis trigeminalis magcsoporthoz jut el. Innen egyrészt a thalamus közbeiktatásával kéregbe kerül és létrehozza a fájdalom megélését, másrészt pedig a cervicalis spinalis (CS) szinaptikus kapcsolata révén kiváltja a cervicalis izomzat feszülését. A craniocervicalis izomzat feszülése kezdetét jelentheti a tenziós típusú fejfájásnak. A megnövekedett izomrost-aktivitás, a felerősödött fájdalomérzékenység, az agytörzsi nociceptorok, a limbikus rendszer és a cortex együttesen határozzák meg a tenziós fájdalom jellegét.

Irodalom

1. *Lance JW.* Mechanism and Management of Headache. Butterworth, Oxford, London, Boston, 1993;13-22.
2. *Olesen J., Schoenen J.* Tension-Type Headache, Cluster Headache and Miscellaneous Headache. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds.). The Headaches. New York, Raven Press, 1993;493-496.

A cervicogen fejfájás és anatómiai háttere

Becser Noémi

MH. Központi Honvéd Kórház, Neurológiai Osztály, Budapest

A cervicogen fejfájás elnevezést 1983-ban *Sjaastad és munkacsoportja* vezette be. A fejfájás nyaki eredetének feltételezése azonban 1926-ra nyúlik vissza.

Az 1988-ban kiadott International Headache Society (IHS) klasszifikáció alapján a nyaki eredetű fejfájás nehezen különíthető el az aura nélküli migréntől és a tenziós típusú fejfájástól. Epidemiológiai felmérés a fejfájás tekintetében még nem történt. Az egyes külföldi fejfájáskutató csoportok szerint a cervicogen fejfájás előfordulási gyakorisága a migrén és tenziós fejfájáshoz hasonló, de mindenképpen gyakoribb, mint a cluster típusú fejfájás. A klinikai tünetek hasonlósága miatt migrénes és tenziós fejfájós betegek egy-egy csoportja átsorolható volna a cervicogen fejfájósok közé az anamnézis és tünetek pontos elemzését követően. 1994-ben a krónikus fájdalomszindrómák osztályozásával, melyet a Nemzetközi Fájdalomkutatással Foglalkozó Egyesülés végzett, helyet kaptak a "*sjaastadi*" kritériumok, mely szerint a cervicogen fejfájás az alábbiak szerint diagnosztizálható:

Fő tünetek:

1. féloldali fejfájás oldalváltás nélkül;
2. tünetek, amelyek a nyaki eredetre utalnak;
3. a fájdalom mechanikusan precipitálható a hátsó-felső nyaki régió nyomásával vagy kényelmetlen fejtartással;
4. azonos oldali nyak-, váll-, karfájdalom (nem radicularis jelleggel);
5. a nyaki gerinc mozgásai korlátozottak.

A fájdalom jellege:

1. nem clusterekben megjelenő változó időtartamú fájdalmi epizódok (vagy fluktuáló, folyamatos fájdalom);
2. közepes intenzitású, általában nem lüktető jellegű fájdalom, mely a nyaki régióban kezdődik és a homlok felé sugárzik.

Egyéb fontos kritériumok:

- a fájdalommal azonos oldalon a n. occipitalis major és/vagy a C2 spinalis ideg anesztetikus blokádjával a fájdalom átmenetileg felfüggeszthető;
- a nők esetében gyakoribb;
- fej és/vagy nyaksérülés az anamnézisben.

Ritkán előforduló, nem feltétlenül megjelenő tünetek:

- különböző kísérő tünetek;
- vegetatív tünetek: hányás, azonos oldali periocularis oedema;
- szédülés;
- fény- és hangérzékenység;
- azonos oldali homályos látás;
- nyelési nehezítettség.

A cervicogen fejfájás pathogenezeise még nem tisztázott. Anatómiai modelljét a *Kerr-féle elmélet* adja, mely szerint a cervicalis gerincvelő felső (C1-3) szakaszán elhelyezkedő nucleus nervi trigemini sejtjein konvergálnak a trigeminális és a C2-3 spinalis idegek szenzoros rostjai, s így lehetséges a fájdalom referálódása a felső cervicalis idegek által ellátott régióból elsősorban a trigeminus első ágának ellátási területére. Multifaktoriális etiológiai tényezőt feltételeznek, melyek hatására a cervicogen fejfájás mint a fájdalom végső közös útja, kapcsolódna be a centrális fájdalom mechanizmusába. Oki tényezőként ideggyöki kompresszió, C2/3 kisizületi betegség (subluxatio, egyéb), discogen ok egyaránt feltételezett volt egyes szerzők által.

Sjaastad és munkacsoportja más szerzőkhöz hasonlóan entrapment mechanizmust feltételezett a cranium hátsó-oldalsó felszínét ellátó C2-3 gerincvelői idegből eredő perifériás idegek mentén, a n. occipitalis major (GON) és *Lucas és munkatársai (Brazilia)* a n. occipitalis minor (MON) mentén. Előző szerzők 50, nem kellően hatásos GON neurolyst követően az ideg topográfia viszonyait 20 cadaveren, és a MON lefutási variabilitását 8 esetben tanulmányozta az utóbbi munkacsoport.

Ezen elképzelés szolgáltatott alapot saját kutatómunkámhoz, melyet Trondheimben (Norvégia) végezhettem 9 hónapig (1995-96 Soros-ösztöndíj támogatással). 10 cadaveren a fejét ellátó perifériás szenzoros idegek egymáshoz való viszonyait tanulmányoztuk (a n. occipitalis minor, major, 3. occipitalis ideg, n. auricularis magnus, n. supraorbitalis és a n. supratrochlearis). Az irodalmi adatokkal összevetve, legfontosabb megfigyelésnek bizonyult a 14/20 occipitalis ideg (GON), occipitalis artéria köré font hálózata, mely ér-ideg komplexus nyomás alá kerülhetett a feszes, erős epicranialis aponeurosis által. A diagnosztikai értékű, anesztetikus blokádnak helyének pontosabb meghatározása lehetségessé vált és hatékonyabb blokk defektus volt elérhető a preparálásunk során végzett méréseink segítségével.

Úgy gondoljuk, eredményeink a fejfájás mechanizmusának pontosabb megismeréséhez szolgálnak adalékul, azonban további bizonyítékok szükségesek diagnosztizált fejfájós betegek esetében.

Irodalom

1. *Sjaastad O, Bovim G.* Cervicogenic headache. The differentiation from common migraine. An overview. *Funct Neurol* 1991;6:93-100.
2. *Fredriksen TA, Hovdal H, Sjaastad O.* "Cervicogenic headache": Clinical manifestation. *Cephalalgia* 1987;7:147-60.
3. *Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V.* Cervicogenic headache: Diagnostic criteria. *Headache* 1990;30:725-6.
4. *Pfaffenrath V, Dandekar R, Pöhlmann W.* Cervicogenic headache - the clinical picture, radiological findings and hypothesis on its pathophysiology. *Headache* 1987;27:495-9.
5. *Kerr FWL.* A mechanism to account for frontal headache in cases of posterior-fossa tumors. *J Neurosurg* 1961;18:605-9.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1-96.
7. *Bovim G, Fredriksen TA, Stolt-Nielsen A, Sjaastad O.* Neurolysis of the greater occipital nerve in cervicogenic headache. A follow up study. *Headache* 1992;32:175-9.
8. *Bovim G, Bonamico L, Fredriksen TA, Lindboe CF, Stolt-Nielsen A, Sjaastad O.* Topographic variations in the peripheral course of the greater occipital nerve. Autopsy study with clinical correlations. *Spine* 1991;16:475-8.
9. *Lucas GA, Laudanna A, Chopard RP, Raffaelli E.* Anatomy of the lesser occipital nerve in relation to cervicogenic headache. *Clin Anatomy* 1994;7:90-6.

A tenziós fejfájás differenciáldiagnosztikája és pszichoterápiája

Rudisch T., Tajti J., Traue HC., Kessler M.

SZOTE, Neuropszichiátriai Rehabilitációs Osztály; SZOTE, Neurológia; Abteilung für Medizinische Psychologie Uni., Ulm

Előadásunkban a neurológia, a pszichiátria és az egyéb orvosi szakterületek határterületén álló, azokkal együttműködő alkalmazott tudomány, a klinikai pszichológia módszereinek alkalmazásával közelítjük meg a pszichogén fájdalmak diagnosztikáját és terápiáját. Főként a tenziós fejfájásban szenvedő betegekre összpontosítunk akiknél a lelki feszültség következtében miogén tenzió fokozódás mutatható ki.

A miogén fájdalommechanizmusok holisztikus szemléletében általános és specifikus fájdalom elméleteket tárgyalunk. A komplex pszichoszociális és pszichofiziológiai kivizsgálás folyamatában az általunk alkalmazott személyiségteszteket, fájdalomkérdőíveket és az izmok feszülési állapotának mérésére alkalmazott felszíni elektromiográfiás eljárást, az EMG-scanninget ismertetjük. Beszámolunk az alkalmazott pszichoterápiás módszerekről és a terápia hatékonyságáról. Véleményünk szerint a fent ismertetett, korábban is alkalmazott diagnosztikai és terápiás módszerek ilyen összekapcsolása, valamint a holisztikus betegségszemlélet új lehetőséget nyújt különösen a krónikus fájdalmakkal küszködő betegek hatékony rehabilitációjában.

A kidolgozott diagnosztikai és terápiás modell néhány éves együttműködés eredménye a SZOTE Neurológia Fájdalom Ambulanciája, a Neuropszichiátriai Rehabilitációs Osztály Pszichoterápiás Ambulanciája és a Németországi Ulmi Egyetem Orvosi Pszichológiai Intézete között. Az együttműködést a Deutscher Akademischer Austauschdienst és a Deutsche Forschungsgesellschaft anyagilag is támogatja.

Irodalom

1. Kessler M, Traue HC, Cram JR. EMG muscle scanning in pain patients and controls: A replication and new data. *American Journal of Pain Management* 1993;3:20-28.
2. Rudisch T, Traue HC, Pető Z. Pszichés eredetű krónikus miogén fájdalmak diagnosztikája és terápiája EMG-scanning segítségével. *Magyar Pszichológiai Társaság XI. Országos Tudományos Nagygyűlése* 1994;Abstr.: 10.
3. Rudisch T, Pető Z, Traue HC, Tajti J, Rácz J. Myogenic Pain. *Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társasága 32. Nemzeti Nagygyűlése és a Brit-Magyar Neurológusok Szimpóziuma* 1995;Abstr.:98.
4. Rudisch T. Pszichodiagnosztika és pszichoterápia a fájdalom kezelésében. Referátum, *Fiatal Neurológusok X. Fóruma, Szombathely*, 1995.
5. Traue HC, Rudisch T, Kessler M. Funktionelle Schmerzen der Muskulatur. In: Dietze TGJ, Herrmann JM, Lisker H (eds.). *Psychosomatic disorders*. München: Urban and Schwarzenberg, 1995.

A postpunkciós fejfájás

Gárdián Gabriella

SZOTE, Neurológia

A liquor cerebrospinalis vizsgálata - minden technikai előrelépés ellenére - még mindig nélkülözhetetlen számos neuropszichiátriai kórképben. Mivel ez a beavatkozás a betegek számára gyakran kellemetlen és szövődményekkel járhat, nagy körültekintéssel kell végezni.

Az **International Headache Society (IHS)** a postpunkciós fejfájást a következő szempontok alapján definiálta:

1. A lumbálpunkció (Lp.) után 7 napon belül megjelenik;
2. Függőleges helyzetbe emelkedve 15 percen belül erősödik vagy megjelenik;
3. Lefekvéskor 30 percen belül csökken vagy teljesen megszűnik;
4. Lp. után 14 nappal teljesen megszűnik.

Az irodalomban vita tárgya, hogy lumbálpunkció (Lp.) után mi a felelős a postpunkciós panaszokért és hogy a Lp. utáni ágynyugalom obligát-e a postpunkciós fejfájás megakadályozásában.

Lumbálpunkció alatt a cerebrospinalis fluidum nyomása csökken, következményesen a vénás rendszer dilatál és az agy a koponyaalap felé ereszkedik, ezzel vongálva a fájdalom szenzitív struktúrákat, úgymint a durát, idegrostokat, vérereket. A suboccipitalis és nyaki területekről a X., XI. és a legfelső 3 cervicalis ideg közvetíti a fájdalmat. A tentorium cerebelli feletti területekről az V./2. és 3. ág szállítja a fájdalom impulzusokat.

1902-ben Sicard jelentette meg azt a közleményt, amelyben az Lp. után 24 órás szigorú fekvést javasol. 1958-ban Brocker írta le, hogy ha Lp. után a betegek 3 órát hason fekvőben, ritkábban jelentkezik a fejfájás, mintha hanyatt fekvőben volna. Ugyanakkor 1974-ben Jones és 1981-ben Carbaat és van Crevel mutatták ki, hogy a 24 órás fekvés csak eltolja a fejfájás megjelenését, de nem véd meg tőle. MacRobert és Kadrie szerint a tú okozta duradefektuson át folyamatosan szivárog a liquor, ami csökkenti a CSF nyomását. Tourtellotte (1972), Dripps és Vandam (1954), Smith (1980), Hilton-Jones (1982) találták azt, hogy a kisebb átmérőjű tűt használva ritkábban jelentkezik fejfájásos panasz.

Irodalmi adatok alapján a postpunkciós fejfájás átlagos incidenciája 10-30%.

Blennow K, Wallin A, Hager O.: „Low frequency of post-lumbar puncture headache in demented patients” című tanulmányt a Göteborgi Egyetemen végezték. Három év alatt a vizsgálatba 395 demenciában szenvedő beteget vontak be. A nemek közti megoszlás: 160 nő és 235 férfi. Életkoruk: 30-89 év. Átlagos életkoruk: 72 ± 7.9 év. A lumbálást reggel végezték a beteg oldalfekvő vagy ülő helyzetében. A tű bevezetésének helye: L3/L4 vagy L4/L5 intervertebrális rés volt.

A tű átmérője legtöbb esetben 0.7 mm, kevés esetben 0.9 mm volt. Lumbálpunkciót követően a betegnek 1 órát kellett ágynyugalomban töltenie. A post-lumbar puncture headache (PLPH) kritériuma IHS ajánlása alapján történt:

Eredmények:

PLPH gyakorisága: 8/395 (2.0%)

PLPH megjelenésének időpontja: Lp. után 1 napon belül

PLPH időtartama: 1-2 nap, egy esetben 5 nap

PLPH-ban szenvedő betegek közül 5 részesült gyógyszeres medicatióban (paracetamol)

Mi a magyarázata, hogy Lp. után ilyen ritkán (2%) jelentkezett fejfájás?

1. betegek magas életkora (demens betegek)
2. alkalmazott technika:
 - 0.7 mm átmérőjű tű
 - szúráskor a tű csiszolata párhuzamos volt a dura rostjainak lefutásával

A későbbiekben más szerzők kimutatták, hogy az egyetlen tényező, amely csökkenti a lumbálpunkció utáni fejfájás valószínűségét, a lumbálpunkcióhoz használt tű mérete és csiszolatának a megfelelő irányba állítása (*Joel C. Morgenlander, MD*).

Irodalom

1. *Vilming ST, Schrader H, Monstad I.* Post-lumbar puncture headache: The significance of body posture. *Cephalalgia* 1988;8:75-78.
2. *Vilming ST, Schrader H, Monstad I.* The significance of age, sex and cerebrospinal fluid pressure in post-lumbar puncture headache. *Cephalalgia* 1989;9:99-106.
3. *Dieterich M and Brandt TH.* Is obligatory bed rest after lumbar puncture obsolete? *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 1985;235:71-75.

LYME-KÓR
SCLEROSIS MULTIPLEX

LYME KÓR ÉS IDEGRENSZERI SZÖVŐDMÉNYEI: 1994

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

A Lyme-betegség a *Borrelia burgdorferi* okozta multiszisztémás kórkép. Idegrendszeri érintettség esetén változatos tünetek észlelhetők, mint perifériás neuropathia (beleértve az agyidegeket, így kétoldali facialis paresis), radiculitis, plexopathia, Guillain-Barré-szerű állapot és gyakran szimmetrikus szenzoros-motoros neuropathia. Az agy-gerincvelő folyadékban a sejtszám és az összfehérje-tartalom emelkedett. Sok beteg említést tesz arról, hogy fenti tünetek megjelenése előtt bőrelváltozásai (erythema chronicum migrans) voltak. Különösen fontos az alapos anamnézis és a gondos klinikai vizsgálat. Jelen kerekasztal célja az, hogy e kórképpel kapcsolatos laboratóriumi, bőrgyógyászati, neurológiai, neuroradiológiai és pathológiai ismereteket áttekintse.

Borrelia burgdorferi jellemzése, laboratóriumi kimutatása

Nagy Erzsébet

SZOTE, Központi Klinikai Mikrobiológiai Laboratórium

Bár a Lyme-kór legjellegzetesebb klinikai tünetét, az erythema chronicum migrans (ECM) már 1909-ben leírta Afzelius, a kórokozó *Borrelia burgdorferi* felfedezésére és jellemzésére csak 1992-ben került sor. A spirochaeták családjába tartozó baktérium számos vadon élő és háziállatban megtalálható az endémiás vidékeken (az USA bizonyos területei, Közép- és Észak-Európa). Hasonlóan a syphilishez, a Lyme-borreliosis klinikai tünetei is három stádiumra oszthatók. Az első stádium vezető tünete az ECM, a második stádiumban idegrendszeri tünetek és szívizomgyulladás léphet fel. A harmadik stádiumban, amely a fertőzést követő 1 hónap - 3 év között jelentkezhet, az ízületi gyulladások, acrodermatitis chronica atrophicans és encephalitis a vezető tünetek. Ezen túlmenően számos más tünet (szemelváltozások, influenzaszerű kórkép, aspecifikus idegrendszeri tünetek) is jelentkezhetnek. A kórokozó antigenitásának változékonysága az egyéb spirochaetákban is megtalálható sejtfehérjékkel (flagellin fehérjék) meglévő keresztreakció, illetve a *Borrelia burgdorferi* külső membránfehérjéinek hasonlósága más bakteriális membránfehérje-részletekkel nehezíti e kórokozóval szembeni immunválasz megítélését. A laboratóriumi diagnózis lehetőségei közül az izolálás, tenyésztés nehezen kivitelezhető a baktérium különlegesen igényes volta miatt. A direkt kimutatási eljárások (sötétlátóteres vizsgálat liquorüledékben, IF-vizsgálat monoklonális vagy poliklonális ellenanyaggal) csak ritkán vezet a baktérium kimutatásához. A direkt kimutatás további módszerei a molekulárbiológiai módszerek, mint a dot-blot DNS-hibridizáció és a PCR ma még kevés laboratóriumban áll rutinszerűen rendelkezésre. A különböző szerológiai módszerek az indirekt IF, valamint az ELISA-rendszerek egy része a teljes sejtet, illetve sejtkivonatot használja antigénként, amely a már említett okok miatt keresztreakciókhoz, álpozitív reakciókhoz vezethet. A flagellin fehérjét felhasználó ELISA szintén kevésbé specifikusnak bizonyult. A *Borrelia burgdorferi* P-39-cel jelölt rekombináns módszerrel terhelt specifikus fehérjéje alkalmasnak látszik a Lyme-

borreliosis szerodiagnosztikájában. Western-blot módszerek jelenleg a kétes eredményt adó savók vizsgálatára megerősítő reakcióként javasolhatók.

Bármely laboratóriumi módszert alkalmazzuk is a Lyme-borreliosis tüneteinek megjelenésekor, a diagnózis megerősítésére vagy elvetésére a laboratóriumi eredmények csak a klinikai képpel együtt értékelhetők. Neuroborreliosis esetében fontos a liquorban termelődött ellenanyagok kimutatásának megkísérlése is.

Irodalom

1. Schwann TG et al. Laboratory conformation of Lyme disease. Can J Infect Dis 1991;2:64-69.
2. Coyle PK et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* antigenes in cerebrospinal fluid. Neurology 1993;43:1093-1097.
3. Nocton JJ et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. N Engl J Med 1994;30:229-234.

A Lyme-kór bőrgyógyászati vonatkozásai

Husz Sándor

SZOTE, Bőrgyógyászati Klinika

A szerző rövid irodalmi, történeti áttekintés után vázolja a főbb földrajzi előfordulás szerint a kullancsok fertőzőttségét. Magyarországon a csekély rendelkezésre álló adatok szerint ez 15-20%-os. A továbbiakban részletesen ismerteti a Lyme-betegség legfontosabb bőrgyógyászati tüneteit.

1. Erythema chronicum migrans (ECM). A betegek 68-80%-ánál jelentkezik 3-30 napos lappangási idő után a jellegzetes migráló erythema. A klasszikustól eltérő klinikai kép is előfordulhat (homogén, infiltrált plakk, hólyagok; necrosis, multiplex gócok). Esetenként urticaria, periorbitalis oedema, erythema nodosum és - főleg gyerekeknél - megfázásos, hurutos tünetek képében is mutatkozhat a fertőzés.

2. Lymphadenosis benigna cutis. Leggyakrabban az arcon, fülön, esetleg a törzsön jelentkezik vöröses, vöröses-barnás színű, sima felszínű, tömött tapintatú plakk, illetve csomó. Szövettanilag az erek és a függelékek körül látható a jellegzetes lymphocytás beszűrődés. A betegek 1%-nál 10 hónapos lappangási idő után jelentkezik.

3. Acrodermatitis chronica atrophicans. A végtagokon vöröses, kékes-livid színű, gyulladásoedema, papula, plakk, nodus látható a betegség első fázisában, majd a második fázisban alakul ki a jellegzetes hypo- vagy hyperpigmentált atrophia. A betegek 10%-ánál fordul elő 6 hónap - 8 éves latencia után.

4. Morphea; lichen sclerosis et atrophicus. Főleg a multiplex gócok esetén hozzák a betegséget a Lyme-kórral összefüggésbe.

Végül az előadó összefoglalja az I-III stádium jellegzetes tüneteit és ismerteti a javasolt terápiát. Mindhárom stádiumban a Doxycyclin (2x100mg), ceftriaxon (Rocefin) adható és alternatív lehetőségként penicillin, cefotaxim (Claforan), amoxicillin (Augmentin).

Neuroborreliosis klinikuma és terápiája

Bencsik Krisztina

SZOTE, Neurológia

A Lyme-borreliosis kullancsok által terjesztett, krónikus, hullámzó lefolyású, több szervet érintő infekció. A humán fertőzés lefolyása különböző stádiumokra osztható, de tekintettel arra, hogy a tünetek időbeli átfedése gyakori, célszerű a szervrendszerenként történő felosztás, úgymint: bőrtünetek, carditis, arthritis, neuroborreliosis. A neuroborreliosis korai stádiumában bőrtünetekkel együtt észlelhetők neurológiai eltérések: fejfájás, myalgia, tarkókörtöttség, Kernig, Brudzinszki negativitás, facialis paresis. A neuroborreliosis szubakut és krónikus stádiumának legjellegzetesebb formája a Bannwarth-szindróma, amely krónikus lymphocytás meningitis, aszimmetrikus gyöki típusú fájdalom, érzészavar, paresis tünetegyüttese.

Központi idegrendszeri formák: lymphocytás meningitis; ataxia, feledékenység, myelitis szindróma; krónikus encephalomyelopathia.

A késői központi idegrendszeri manifesztáció kevésbé karakterisztikus tüneteket mutat: csökkent koncentrálóképeség, irritabilitás, emocionális labilitás, memóriazavar, alvászavar, perifériás neuritis.

Csaknem minden, hosszabb ideje fennálló esetre jellemző: súlyos fáradékonyság, szellemi funkciók beszűkülése, feledékenység.

Progresszív borreliosis: rendkívül ritka, gyorsan progrediáló paresisek jellemzik.

A neuroborreliosis liquordiagnosztikája.

A korai stádiumban nincs liquoreltérés. A szubakut és krónikus stádiumban: a nyomás normális, a cukorszint normális, az összfehérje emelkedett, de nem több 1 g/l-nél, a sejtszám lymphocytás pleiocytosisra utal, immunológiai vizsgálat eredményében lehet intratechalis IgM- és IgG-szintézis, oligoclonalis gammopathia, emelkedett myelin basicus protein szint.

A neuroborreliosis terápiája.

Nagy dózisú, szokásosnál hosszabb ideig adott antibiotikus kezeléssel jól gyógyítható. Doxycyclin: 2x200 mg-os adaggal lehet a liquorban megfelelő koncentrációt elérni, de ebben az adagban nehezen tolerálható. 2x1 kapszula 30 napon át korai stádiumban alkalmazható. Penicillin-G: 20-30 millió egység/nap 4 adagban 10 napon át. Cephalosporinok: 1x2-4 g/nap 14 napig.

Hatástalan antibiotikumok: Erythromycin, Roxythromycin, Sumetrolim

Irodalom

1. *Mandell (Douglas) Benneth.* Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone Inc. 1990;1819-1825.
2. *Rowland LP.* Merrit's Textbook of Neurology. Lea & Febinger, London, 1989;162-164;613;618.
3. *Takahashi M.* Infections of the central nervous system. Curr Opin Neurol Neurosurg 1992;5-6:849-53.

A neuroborreliosis radiológiai vonatkozásai

Vörös Erika

SZOTE, Radiológiai Klinika

A neuroborreliosis diagnózisának megerősítésére a radiológia eszközei közül elsősorban az MRI alkalmas. Neuroborreliosisban MRI vizsgálattal a következő elváltozások jeleit keressük:

1. gyulladás (encephalitis, myelitis, neuritis, meningitis); 2. ischaemiás károsodás (arteritis!); 3. demyelinizáció. Differenciáldiagnózis: Egyéb eredetű gyulladások, ischaemiás károsodások, demyelinizációk.

Diagnosztikai és differenciáldiagnosztikai lehetőségek MRI-vel: különböző szekvenciák (T1-súlyozott, protondenzitású, T2-súlyozott); kontrasztanyagadás; morfológia, lokalizáció elemzése; lefolyás követése. Szenzitivitás: MRI>CT.

Az MRI vizsgálat a neuroborreliosis diagnózisának felállítására önmagában nem alkalmas. A klinikai és laboratóriumi adatokkal együtt értékelve a specificitás jelentősen növelhető.

Irodalom

1. *Atlas WS.* Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. Raven Press, New York., 1991.
2. *Dupuis MJ.* Multiple neurologic manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection. Rev Neurol 1988;144:765-775.
3. *Fernandez RE, Rothberg M, Ferencz G, Wujack D.* Lyme disease of the CNS: MR imaging findings in 14 Cases. AJNR 1990;11:479-481.

A Lyme-kór patológiája

Vajtai István

SZOTE, Patológia Intézet

A Lyme-borreliosis kórszövettani diagnózisa ritka, de a terápia és a kórjelölés szempontjából igen lényeges feladat elé állítja a patológust. A véletlenszerűen - boncolás során - felfedezett esetektől eltekintve leggyakrabban bőr-, synovia- és perifériás idegbiopsziák kerülnek vizsgálatra.

A borreliosis I. stádiumában, erythema chronicum migrans (ECM) miatt történt mintavételekben legfontosabb a cutis lymphoplasmocyter infiltrátumainak karakterizálása és más etiopathogenezisű (febris rheumatica, lues II., mycosis fungoides) kórképektől való elkülönítése. A progresszív krónikus polyarthritiss miatt végzett synovia kimetszésekben néha a PCP-t minden tekintetben utánzó, csíracentrum-képződéssel kísért idült gyulladás látszik, melynek hátterében *B. burgdorferi* infekció áll. Perifériás idegbiopsziák vizsgálatakor - elsősorban az európai típusú megbetegedés kései stádiumában - a radiculomyelitis okozta következményes "dying-back" axonopathiát és demyelinizációt észlelünk.

A kórokozó szövettani kimutatására hisztokémiai, immunhisztokémiai és rekombináns DNS módszerek állnak rendelkezésre. A spirochaeták argyrophil tulajdonsága lehetővé teszi a *B. burgdorferi* közvetlen fénymikroszkópos megjelenítését.

Immunhisztokémiailag a baktérium tokjának több, eltérő antigenitású, genus- vagy species-függő epitopja tüntethető fel. A bakteriális genom néhány specifikus szakasza - esetleg polimeráz láncreakcióval (PCR) történő szaporítást követően - jelölt DNS-oligonukleotidokkal detektálható.

Irodalom

1. Lyme Disease and Related Disorders - 2nd International Symposium, Vienna, Austria, September 1985.
2. Johnston et al. Lyme arthritis. Spirochetes found in synovial microangiopathic lesions. Am J Pathol 1985;118:26-34.

A polimeráz láncreakció szerepe a Lyme-neuroborreliosis diagnózisában

Klivényi Péter

SZOTE, Neurológia

A Lyme-neuroborreliosisban (LNB) az anamnézis, a klinikai tünetek nem mindig típusosak. Ezért nevezik a Lyme-kórt "nagy imitátornak". A szerológiai próbák az álpozitív és az álnegatív eredmények miatt nem megbízhatóak, a liquorvizsgálat sem ad mindig pontos eredményt a hagyományos laboratóriumi tesztekkel. Az eddigi laboratóriumi diagnosztikai módszerek közül az egyetlen elérhető direkt lehetőség a tenyésztés. Ezért használtak a szerzők a *Borrelia burgdorferi* DNS-ének kimutatására egy molekuláris biológiai módszert, a polimeráz láncreakciót (PCR).

Módszerek: A kiválasztott betegeket a következő 4 csoportba osztották: biztos LNB, valószínű LNB, lehetséges LNB, egyéb neurológiai betegség (tumor, stroke, syphilis stb.). Vizsgálataikat speciálisan kiépített és felszerelt laboratóriumokban (légkondicionálás, védőruházat) végezték. Első lépés a kórokozó DNS-ének preparálása a liquorból, majd nukleotidok, primer és DNS-polimeráz enzim hozzáadása után inkubálás következik. Ezután a folyamatot megismételték (ún. első és második kör). A keletkezett oligonukleotidok kimutatása enzimmel kapcsolt primerrel történt (hibridizáció).

Eredmények: A szerzők úgy találták, hogy a biztos és a valószínű LNB betegcsoportban 46% a lehetséges LNB csoportból 13%, míg az egyéb neurológiai betegek esetén 3% volt a pozitív eredmény.

Konklúzió: A polimeráz láncreakció és hibridizációs technika nagyon érzékeny módszer a *Borrelia burgdorferi* DNS-ének kimutatására (1-3 DNS molekula/ml liquor). Már a fertőzés után két héttel pozitív lehet a vizsgálat. Specifitása messze meghaladja az eddigi metodikákat (álpozitív reakciót csak 3%-ban adott). A módszer rutinszerű alkalmazásának számos akadálya van.

Nagyon alacsony a kórokozók száma a szövetekben és a liquorban; a felületi antigén rendkívül variábilis; a szövetekben DNS-polimeráz inhibitorok vannak; a pozitív PCR sem bizonyít aktív fertőzést, mert a DNS származhat elpusztult baktériumból is.

A módszer helyének tisztázása a diagnosztikában további klinikai tapasztalatokat igényel. Előnye hogy gyors, érzékeny, reprodukálható. Hátránya, hogy rendkívül költséges. *Kiemelendő, hogy a módszer a biztos és a lehetséges LNB esetében is csak 46%-ban pozitív.*

Irodalom

1. *Pachner AR et al.* Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 1992;32:284.
2. *Jaulhac B et al.* Detection of *Borrelia burgdorferi* in cerebrospinal fluid of patient with Lyme borreliosis. *N Engl J Med* 1991;324:1440.
3. *Pachner AR et al.* Central nervous system manifestation of Lyme disease. *Arch Neurol* 1989;46:790-795.

A SCLEROSIS MULTIPLEX DIAGNÓZISA ÉS TERÁPIÁJA: 1995

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Az elmúlt néhány év alatt jelentős előrelépés történt a sclerosis multiplex diagnózisában és terápiájában. *Giang*¹ szisztematikus vizsgálata megerősítette azt az egyébként a mindennapi klinikai gyakorlatban megfigyelt tényt, hogy az MRI nyújtja a legtöbb információt a kórisme felállításához, más (agyfolyadékvizsgálat, kiváltott válasz) diagnosztikai lehetőségekkel összehasonlítva. Ha az MRI negatív, akkor a kiváltott válasz diagnosztikai szerepe megnő². Az is ismert, hogy a klinikai állapot rosszabbodása korrelációt mutat a "gadolinium enhancement" jelenséggel (az összes és az új laesiok száma, valamint az enhancement területe növekszik)³. Terápiásan bebizonyosodott, hogy a krónikusan nagy dózisban adott interferon alfa-2a csökkenti az állapotrosszabbodások számát, az MRI laesiokat és a lymphocyta-gamma-interferon-produkciót a relapsus-remissio (r-r) lefolyású sclerosis multiplexben⁴. Az interferon béta-1b alkalmazása is hatásosnak bizonyult⁵. A kopolimer-1 szintén csökkenti az állapotrosszabbodások számát és javítja a klinikai statust a r-r típusú sclerosis multiplexben⁶. Jelen kerekasztal során áttekintettük

- a SZOTE Neurológia "Sclerosis Multiplex Ambulancia" beteganyagát;
- a demyelinizáció neuroradiológiai differenciáldiagnosztikáját;
- a VEP vizsgálatok klinikai jelentőségét;
- a liquorfehérje-analízist; majd klinikai esetek kerültek bemutatásra.

A terápia kérdéskörének tárgyalásakor szó esett a demyelinizáció pathomechanizmusával kapcsolatos újabb adatokról; a kortikoszteroidok, a béta-interferon, a kopolimer farmakonok alkalmazásáról, a vegetatív és izomtónuszavarok kezeléséről, a rehabilitáció lehetőségeiről.

Irodalom

1. *Giang DW et al.* Clinical diagnosis of multiple sclerosis. The impact of magnetic resonance imaging and ancillary testing. *Arch Neurol* 1994;51:61-66.
2. *O'Connor P et al.* A randomized trial of test result sequencing in patients with suspected multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994;51:53-59.
3. *Smith ME et al.* Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol* 1993;33:480-489.
4. *Durelli L et al.* Chronic systemic high-dose recombinant interferon alfa-2a reduces exacerbation rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:406-413.
5. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43:655-661.
6. *Johnson KP et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:1268-1276.

A sclerosis multiplex prevalenciája Szegeden a SZOTE Neurológia Klinikáján kezelt és gondozott betegek alapján

Bencsik Krisztina, Klivényi Péter, Vécsei László, Rajda Cecília
SZOTE, Neurológia

A sclerosis multiplex (SM) a fiatal felnőttek vezető neurológiai megbetegedése. Kurtzke vizsgálatai szerint a betegségre a kaukázusi rassz a legfogékonyabb¹. Kanadai, észak-amerikai és nyugat-európai tanulmányok alapján az SM prevalenciája a mérsékelt égövön 30-80/100000 fő.

Magyarországon nincsenek pontos adatok az SM előfordulására vonatkozóan. Pálffy és mtsai Baranya megyében végeztek vizsgálatokat és az SM prevalenciáját 37/100000 főben adták meg^{2,3}. Guseo Fejér megyében az SM prevalenciáját 78/100000-nek találta. A mi tanulmányunk az SM prevalenciáját vizsgálja Szegeden, a SZOTE Neurológia Klinikáján 1990-95 között kezelt és gondozott betegek alapján.

A diagnózist a Poser-féle kritériumrendszer szerint állítottuk fel⁵. Vizsgáltuk a férfiak és nők arányát, kiszámítottuk a betegek átlagéletkorát a betegség kezdetén, meghatároztuk a betegek Kurtzke szerinti károsodási statusát. Vizsgálati eredményeink alapján az SM prevalenciája Szegeden 38-39/100000 fő. A férfiak és nők aránya: 1,4:2,2. A bizonyítottan SM-ben szenvedők átlagéletkora a betegség kezdetén 29,5 év, a valószínűsített esetekben 31,5 év. Az SM-es betegek állapota a károsodottsági status alapján: teljesen tünetmentes 23,5%, teljes napi foglalkozásra képes (Kurtzke-pontszám:1-4) 60%, félnapos aktivitásra képes (Kurtzke-pontszám:4,5-6,5) 6,9%, tolokocsis (Kurtzke-pontszám:7) 4,6%, ágyban fekvő, teljes kiszolgálásra szorul (Kurtzke-pontszám:8-9) 1,5%.

Az SM-ben szenvedő szegedi betegek prevalencia-vizsgálata a nemzetközi adatokkal megegyező eredményt adott. A klinikánkon gondozott SM-esek 83,5%-a tünetmentes, vagy kevés tünettől rendelkező beteg, amely jó eredményt részint a betegek fiatal életkorának tekintjük, részint a korszerű diagnosztikus eszközök lehetővé teszik a biztos diagnózist, valamint az időben megkezdett kezelést és rehabilitációt.

Irodalom

1. Kurtzke JF. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 1980;30:143-150.
2. Pálffy Gy. A sclerosis multiplex epidemiológiája. Doktori értekezés. Pécs, 1985.
3. Pálffy Gy, Czopf J, Kuntar L, Gyódi É. Multiple Sclerosis in Baranya Country in Hungarians and Gypsies. In: Firhaber W, Laeur K (eds.). *Multiple Sclerosis in Europe: an Epidemiological Update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/L TV Press, 1994:274-278.
4. Guseo A, Jófejű E, Kocsis A. Epidemiology of Multiple Sclerosis in Western Hungary 1957-92 In: Firhaber W, Laeur K (eds.). *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994; 79-286.
5. Poser C, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Ebers GC. *The diagnosis of Multiple Sclerosis*. New York: Thieme-Stratton, 1984.
6. Poser C. The epidemiology of multiple sclerosis: A General Overview. *Ann Neurology* 1994;36:S180-193.

Az MR vizsgálat szerepe a cerebralis fehérállományi elváltozások differenciáldiagnosztikájában

Vörös Erika

SZOTE, Radiológia Klinika

A cerebralis fehérállományt érintő betegségek MRI vizsgálattal többé-kevésbé aspecifikus képet mutatnak (T2-súlyozott képeken hyperintenzívek). Ennek magyarázata, hogy a különböző károsító tényezők lényegében azonos pathofiziológiai válaszreakciókat váltanak ki a fehérállományban, melyek közül elsődleges a demyelinizáció és axonvesztés, következményes folyadék felszaporodás és gliosis.

A differenciáldiagnosztikai kérdések megoldásában a vizsgáló módszerből adódó különböző lehetőségek (egyéb szekvenciák, kontrasztanyag, újabb, speciális MRI technikák alkalmazása, valamint a morfológia, a lokalizáció, a lefolyás és a társuló elváltozások elemzése) segíthetnek.

Lényeges kérdés az ún. klinikai jelentőség nélküli eltérések (pl. ependymitis granularis, terminalis myelinizációs area, perivascularis liquortértágulat, "időskori göcök" és a valódi kórfolyamatok elkülönítése. Ezt követheti a nagyobb körcsoportok (primer demyelinizációs, vascularis, infekciós-posztinfekciós, toxikus, traumás, tumoros, iatrogén stb.), illetve ezeken belül az egyes betegségek differenciálása.

A különböző kórképek MRI jellegzetességei ritkán elégségesek a biztos diagnózis felállításához. Többféle betegségben láthatunk hasonló MRI képet, de gyakran fordulnak elő atípusos megjelenési formák is. Az MRI vizsgálat szenzitivitása fehérállományi betegségekben ugyan kitűnő, de specificitásáról ugyanez már nem mondható el. Minőségi diagnózishoz - az esetek döntő többségében csupán a klinikai, laboratóriumi és egyéb vizsgálati adatokkal együtt értékelve vezet.

Irodalom

1. *Atlas WS. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine.* Raven Press, New York, 1991.

A VEP vizsgálatok klinikai jelentősége a sclerosis multiplex diagnózisában

Janáky Márta

SZOTE, Szemészeti Klinika

Bár betegségspecifikus VEP nincs, a VEP vizsgálatok jelentősége nem csökkent a sclerosis multiplex (SM) és opticus neuritis (ON) diagnosztikájában. A VEP eltéréseket részben a vezetési sebesség változásai, részben gátló mechanizmusok okozzák.

A VEP eltérés 4 féle lehet SM-ben: megnyúlt latencia, elhúzott hullámforma, megkettőződött P100, torz hullámforma.

Izolált (monoszimptomás) ON esetén a VEP-latencia progresszív megnyúlása az SM gyanút erősíti.

A VEP a betegség során változik; növekedhet, illetve csökkenhet a latencia és az amplitúdó. A VEP-latencia normalizálódása jó, növekedése rossz prognózist jelent.

Ha az ON mellett egyéb neurológiai tünetek is vannak, a VEP eltérés kezdetben súlyosabb, de gyorsabb a regenerálódás. Multimodális VEP vizsgálatok, illetve komplex

szemészeti vizsgálatok (kontrasztérzékenység, látótér, CFF stb.) emelik az SM diagnosztizálásának biztonságát.

Irodalom

1. *Lowitzsch K.* Shape changes in contrast VEP in multiple sclerosis: relation to the type of lesion. EEG-EMG-Z-Electroencephalogr-Electromyogr-Verwanste-Geb 1991;22:230-233.
2. *Frederiksen JL, Larsson HB, Ottovoy E, Stingsby B, Olesen J.* Acute optic neuritis with normal visual acuity. Comparison of symptoms and signs with psychophysiological, electrophysiological and magnetic resonance imaging data. Acta Ophthalmol Copenh 1991;69:357-366.

Liquoranalízis sclerosis multiplexben

Seres Erika, Bencsik Krisztina, Vécsei László

SZOTE, Neurológia

A liquorfehérjék túlnyomórészt a szérumból származnak, vagy lokálisan szintetizálódnak. A vér-agy barrier átjárhatósága az egyes proteinek számára függ a proteinek kémiai karakterétől, mint pl. nagyság és töltés. Az SM diagnosztikájához a liquorfehérje-frakcióból az albumin és a gamma-globulin vizsgálata szükséges.

Albumin: A máj szintetizálja, s a liquorba a vér-agy gáton keresztül transzportálódik. A lumbális folyadékban hamarabb megjelenik, mint a cysterna magnában vagy a kamrákban.

Immunglobulinok: A következő formái ismertek: IgG, IgA, gM, IgD, IgE. Az utóbbi kettőt csak RIA és ELISA módszerrel mutathatjuk ki. A mindennapi neurológiai gyakorlatban legnagyobb jelentőséggel az IgG bír, valamint az IgA és az IgM. Az IgG 150 kDalton, az IgA 150 kDalton, az IgM 800 kDalton molekulásúlyú.

Az SM diagnózisához az albumin és az IgG mennyiségi meghatározása mellett szükséges az intrathecalis IgG-szintézis bizonyítása is. Az intrathecalis IgG-szintézis kifejezésére az IgG- vagy *Link-index* használható¹. A IgG-index egy dimenzió nélküli hányados, amely emelkedik a vér-agy-gát funkciójának csökkenésekor, valamint lokális IgG-szintézis esetén.

Blennow és mtsai referencia értékeket adtak meg a liquoralbuminra, IgG-re és az IgG-indexre. A fehérjéket ELISA módszerrel határozták meg².

	FÉRFI	NŐ
LIQUOR ALBUMIN	244±88 mg/l	219±73 mg/l
LIQUOR IgG	32±13	28±12
IgG INDEX	0,52±0,06	0,51±0,06

Radiális immundiffúzióval, lézer immunnefelometriával mérve az albumin és globulin értékét, a számolt IgG-index 0,67 felett tekinthető kórosnak. A liquorfehérjék

mennyiségi meghatározása mellett az SM diagnózisához elengedhetetlenül szükséges a liquorfehérjék minőségi analízise is. Agar-elektroforézissel a következő ferogramtípusokat kapjuk: normál, alfa, diffúz. gamma, subfrakcionált gamma, diffúz béta, keverék és tau típusú vagy paraprotein tartalmú.

A legáltalánosabban diagnosztikus értékkel elterjedt ferogramtípus a szubfrakcionált (oligoklonális) gamma, amely az SM-es betegek 70-90%-a esetében pozitív³.

Irodalom

1. Link H, Tibbling G. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. Scand J Clin Lab Invest 1977;37:397-401.
2. Blennow K, Fredman P, Wallin A, Gottfries C, Skoog I, Wikkelsö C, Svennerholm L. Protein analysis in cerebrospinal fluid. Eu Neurology 1993;33:134-142.
3. Kerényi L, Hegedűs K, Pálffy G. Characteristic gamma globulin, subfractions of native CSF in multiple sclerosis. Brain Res 1975;87:123-125.

Akut paraplégia mint első shubtünet (esettanulmány)

Klivényi Péter

SZOTE, Neurológia

43 éves férfibetegünk felvételére akut paraplégia tünetei miatt került sor. Felvétele napján reggel ébredéskor lábait nem tudta mozgatni, vizeletét nem tudta elindítani. Lázas állapot miatt antibiotikumot szedett. Távlatosabb kórelőzményében (gyermek- és ifjúkorában) 3 alkalommal lázas állapothoz kapcsolódóan átmeneti alsó végtagi gyengeség szerepelt.

Neurológiai statusában paraplégiát találtunk, spasztikus tónusfokozódással, tónusbelövelésekkel. Mindkét oldalon igen élénk patella reflex, polikinetikus Achilles-reflex, sarokklónus, spontán Babinszki-jel volt kiváltható. Érzőkörü eltérése nem volt. A tünetekhez retentio urinae társult. A felmerült intraspinalis térszűkítés (discus intervertebralis-herniatio, tumor, abscessus) kizárására azonnal a nyaki szakaszra felgörgetett myelográfiát végeztünk, mely tüneteit magyarázó intraspinalis folyamatot (stop) nem igazolt. A thoracolumbalis szakasz MRI vizsgálata során a myelonban vascularis myelopathiára utaló kóros elváltozás nem ábrázolódtott. A myelográfia kapcsán nyert liquor vizsgálatokor emelkedett IgG-indexet, intrathecalis IgG-szintézist és erősen emelkedett ferogramon gamma-frakciót (béta-1 globulin) találtunk, emelkedett összfehérjeérték mellett. A felmerült demyelinizációs folyamat bizonyítására elektrofiziológiai vizsgálatot (VEP) és koponya MRI vizsgálatot végeztünk. A visualis kiváltott válasz (VEP) vizsgálat nervus opticus laesiot nem mutatott. A koponya MRI vizsgálat során a capsula interna hátsó szarvában szimmetrikusan, a pedunculus cerebrin keresztül húzódó, T2-súlyozott képeken hyperintenzív jelet adó 1-1,5 cm átmérőjű elváltozások ábrázolódtak. Hasonló jeleltérést mutató képletek láthatók a IV. kamra körül is.

A fenti vizsgálatok a sclerosis multiplex diagnózist igazolták. Az alkalmazott megadózisú (3x1gr) metilprednisolon terápia a beteg neurológiai statusa nagy mértékben javult. Távozásakor szubjektív alsó végtagi gyengeségen és polikinetikus Achilles reflexen kívül kóros eltérés nem volt. Az észlelése óta eltelt egy év alatt relapsus nem volt.

Esetünket azért tartottuk érdemesnek bemutatni, mert a beteg tünetei ilyen életkorban az intraspinalis térszűkítésre vagy vascularis myelopathiára utalnak, valamint akut paraplégia mint első shubtünet az esetek kis százalékában fordul elő.

Devic-szindróma (esetismertetés)

Benedek Krisztina
SZOTE, Neurológia

Előadásom a sclerosis multiplex egy nagyon ritka, de prognózisában egyik legsúlyosabb formájának, az ún. Devic-szindrómának egy előfordulását ismerteti. A Devic-szindróma, más néven neuromyelitis optica, az egyik legritkább demyelinizációs betegség. A sclerosis multiplex krónikus progresszív formájához hasonlító, rapidan progrediáló kórkép.

Esetünk egy 32 éves nőbeteg, akinek 1991-ben (28 éves korában) egy gastrointestinalis fertőzés kapcsán bal oldali látótérkiesése jelentkezett, ami félév alatt spontán gyógyult. Három év múlva szülést és szoptatást követően jobb szemén látása elhomályosult, majd megvakult. Ettől kezdődően egy év alatt fokozatosan para- majd tetraparesis, vizeletretenció, valamint a talptól a mell vonaláig és a könyöktől distal felé terjedő hypaesthesia, paraesthesia és mélyérzékiesés fejlődött ki.

Az MRI vizsgálat a thoracalis gerincen a thoracalis V.-VI. csigolya magasságában a T2-súlyozott felvételen jelintenzív gócot mutatott. A koponya MRI negatív, a liquor sejtmintes volt, normális albuminindexet és enyhén emelkedett *Link-indexet* találtunk 21%-os lokális IgG-szintézissel. A visualis kiváltott válasz jobb oldalon nem volt értékelhető, a bal oldalon a latencia enyhén a normál határ felett volt.

Esetünk ismertetésére azért került sor, mert a sclerosis multiplexnek egy nagyon ritka, ugyanakkor nagyon súlyos formáját képezi. Felhívjuk a figyelmet diagnosztikai szempontból a klinikai lefolyásra, mert típusos klinikai lefolyás mellett az enyhén kóros liquor, a félreérthető visualis kiváltott válasz és a negatív koponya MRI esetleg más differenciáldiagnosztikai útra is vezethet.

Újabb adatok a demyelinizáció pathomechanizmusához

Klivényi P., Bencsik K., Boda B., Kékesi K., Juhász G., Vécsei L.
SZOTE. Neurológia; ELTE, Összehasonlító Élettani Tanszék

A sclerosis multiplexben észlelt demyelinizáció etiológiája és pontos pathomechanizmusa napjainkban sem ismert. Számtalan elmélet próbálja megmagyarázni az észlelt morfológiai és neurokémiai elváltozásokat, de egyik sem tekinthető

véglegesnek vagy kizárólagosnak. Ezek az elgondolások nem egymásnak szögesen ellentmondóak, hanem egymásra épülnek, sokszor kiegészítik egymást.

Az első elmélet - a múlt század végén - *Pierre Marie* nevéhez fűződik, aki *Pasteur* munkássága nyomán azt gondolta, hogy ezt a betegséget valamilyen vírus okozza. Azóta is meg-megújuló lendülettel folyik az ágensek vizsgálata. Számtalan vírus elleni antitestet izoláltak a betegek liquorából. Többek között kanyaró (a betegek 70%-a), rubeola (a betegek 60%-a), varicella zooster (a betegek 40%-a), mumpsz (a betegek 30%-a) ellenes antitesteket sikerült kimutatni. Ezek az antitestek azonban nemcsak sclerosis multiplexben szenvedő betegekből izolálhatók.

A genetikai eredet felvetése 1922-ből *Davenport* nevéhez fűződik, aki az I. világháborús veteránok körében végzett epidemiológiai felmérést. Ő mutatott rá először a földrajzi eloszlás egyenetlenségére, valamint a népcsoportok közötti különbségre. Azóta számtalan gén került gyanúba, így pl. a HLA-rendszer (HLA-DR2, HLA-DQ6), T-sejt-receptor gén, a myelin bázikus protein génje (18 ksz), az Ig nehézlánc génje (14 ksz), komplementgének.

Az egyik legismertebb elmélet az ún. autoimmun model vagyis az immunmediált demyelinizáció. Abban mindenki egyetért, hogy az immunrendszernek meghatározó szerepe van a betegség kialakulásában, de a folyamat elindításának pontos oka még nem teljesen tisztázott (genetikai ok, vírus, trauma, autoantigének). Legtöbbször úgy gondolják, hogy a myelin alkotórészei (foszfolipid-protein, myelin bázikus protein, myelinoligodendroglia glycoprotein, myelinasszociált glycoprotein) ellen indul be az autoimmun válasz, majd az effektor mechanizmus (T- és B-sejtek, makrofágok, komplement) elpusztítja az oligodendrogliait.

A neurokémia ugrásszerű fejlődésével a figyelem a neuropeptidek, citokinek felé fordult. Számtalan molekula szerepét tanulmányozták ebben a betegségben (tumornecrosis faktor, szomatosztatin, neuropeptid Y, interferon, leukotriének, prosztaglandinok stb.). Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy az inzulinszerű növekedési faktor, az endothelium derivált növekedési faktor és a bázikus fibroblaszt-növekedési faktor szükséges az oligodendroglia differenciálódáshoz, míg a γ -interferon a tumornecrosis faktor elpusztítja a gliasejteket.

Az újabb elméletek közül a legfontosabbak a szabadgyökökhöz, illetve az ún. excitotoxinokhoz kapcsolódnak. A szabadgyökök [szuperoxid anion (O_2^-), hidrogén peroxid (H_2O_2), hidroxilgyök (OH^\cdot), peroxinitrit anion ($ONOO^-$)] számos betegség kialakulásában szerepet játszanak, mert nagyon reakcióképesek és ezáltal pusztítják a strukturális elemeket (legtöbbször a membránt). A nitrogén-monoxid (NO) szerepére csak az utóbbi időben derült fény. Ez a molekula nemcsak szabadgyökként viselkedik, hanem egy ún. „retrográd messenger” szerepet is játszik az idegrendszerben, mely befolyásolja a környező idegsejtek működését. (Ez különbözik a preszinaptikus transzmitterhatástól, mivel a NO nem tekinthető klasszikus transzmitternek, és nem receptorokon át hat.) Excitotoxinoknak nevezzük azokat a molekulákat, melyek speciális receptorokon át hatva elpusztítják az idegsejteket. Ezek közé tartozik a glutaminsav, aszparaginsav, glicin, quinolinsav stb. A quinolinsav a triptofán lebontási terméke, mely excitotoxikus hatású. Ennek az útvonalnak egy másik terméke a kinurénsav, mely a szervezetben előforduló egyetlen excitotoxin antagonistája. Ezek a molekulák két receptor típuson át hatnak: G proteinhez kapcsolt receptor, ioncsatornához kapcsolt receptorok. Ez utóbbinak 3 altípusa van: NMDA, AMPA, kainát típusú receptorok. A receptor-aktiválódás az intracelluláris Ca^{2+} növelésével okozza a sejtek pusztulását (energiadeficit,

génexpresszió-változás, enzimaktivitás-változás, szabadgyök-képződés). Újabb megfigyelés, hogy a glutaminsav-felszabadulás a nitrogén-monoxid-szintáz aktivitásának emelésével a NO-képződést fokozza, vagyis ez a két elmélet szoros kapcsolatát mutatja.

A fenti elgondolások alapján számos molekulával folynak vizsgálatok, melyek közül néhány - reméljük, hamarosan - gyógyszerként is bevonulhat a sclerosis multiplex terápiás fegyvertárába.

Irodalom

1. Hartung HP. Immun-mediated demyelination. Ann Neurol 1993;33:563-567.
2. Johnson RT. The virology of demyelinating diseases. Ann Neurol 1994;36:S54-60.
3. Oksenberg JR, Begovich AB, Erlich HA, Steiman L. Genetic factors in multiple sclerosis. JAMA 1993;270:2362-2369.

Kortikoszteroidok a sclerosis multiplex kezelésében

Pungor Katalin

Upjohn Kft.

A kortikoszteroidokat az 50-es évektől alkalmazzák a sclerosis multiplex (SM) kezelésében, főként a shubok tüneteinek és hosszának mérséklésére. Hosszú távú hatékonyságukat azonban nem sikerült igazolni, sőt pl. a prednisolonnal kapcsolatban az is felmerült, hogy bizonyos tünetek, elsősorban az opticus neuritis visszatérési valószínűségét fokozza. Mindezen adatok, csakúgy mint sok egyéb gyógyszer hatékonysága, azonban döntően anekdotikus (10-20 beteg, kontrollálatlan, nyílt) vizsgálatokból származnak.

1993 decemberében jelent meg a *New England Journal of Medicine*¹ hasábjain egy multicentrikus, placebo kontrollált, randomizált, 389 beteg bevonásával végzett vizsgálat összefoglalója. A vizsgálatba 18 és 46 év közötti betegek kerültek be, akiknek nem volt korábban SM-tünetük, opticus neuritisük 8 napon belül indult, korábban nem kaptak szteroidkezelést. A betegeket 3 csoportba osztották: 126 beteg kapott placebot, 129 beteg orális prednisolont (1 mg/kg) 14 napig, és 134 beteg 1 g metilprednisolont iv., majd per os 1 mg/ttkg prednisolont. Mindkét szteroidcsoportban 4 nap alatt hagyták el a szteroidot. A vizsgálat döntően két érdekes eredményt hozott. A nagy dózisú iv. metilprednisolonnal kezelt betegeknél az SM kialakulásának valószínűsége két éves követés alatt 7,5% volt (placebo: 16,7%), ami 57%-kal kevesebb (szignifikáns, $p=0,03$), mint a placeboval kezelték. A csak per os prednisolonnal kezeltéknél az SM kialakulásának valószínűsége egyezett a placebo csoporttal (14,7%), azonban az újabb opticus neuritis esélye 30,2% volt, tehát a placebo csoporthoz képest kétszeresére nőtt a kockázat.

Mindezek alapján az iv. metilprednisolon (3 napig iv. 1 g/nap, majd - a hazai elterjedt gyakorlat alapján^{2,3} - 1 mg/ttkg metilprednisolon 11 napig per os) nem pusztán a shub akut mérséklésére alkalmas, hanem a shubgyakoriság tartós és szignifikáns mérséklésére is képes. A tanulmány rámutat arra is, hogy a szteroid fajtájának kiválasztása és az alkalmazott dózis is alapvetően befolyásolja a betegek sorsát.

Irodalom

1. Beck RW, Cleary PA, Anderson M et al. A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N Engl J Med 1993;326:773.
2. Guseo A. Új utakon a sclerosis multiplex komplex kezelésében. Kórház 1994;7:8.
3. Komoly S. A sclerosis multiplex metilprednisolon kezeléséről. Ideggy Szle/Clin Neurosci 1994; 47:280.

A sclerosis multiplex terápiája II.: béta-interferon.

Komoly Sámuel

Jahn Ferenc Kórház, Neurológiai Osztály, Budapest

A természetes interferont 1957-ben írta le Isaacs és Lindeman. 1960-65 között végzett kutatások tisztázták, hogy két fő csoportba oszthatóak az interferonok: az I-es típusba tartozik az alfa és béta-interferon, a II. típusba a gamma-interferont sorolták. Az alfa- és béta-interferon génje egyaránt a 9. kromoszómán, gamma-interferon génje a 12. kromoszómán van. Az alfa és béta-interferon immunológiai hatása sok tekintetben ellentétes a gamma-interferonéval: az előbbieket gátolják, míg az utóbbi serkenti azokat az (auto)immun folyamatokat, melyeket a sclerosis multiplex (SM) keletkezésében sokan etiológiai tényezőként tételeznek fel.

1981 óta több, kis számú beteget érintő, részben kontrollált vizsgálat folyt SM-ben alfa-interferonnal. Ezek a vizsgálatok a shubráta minimális csökkenésére utaltak a kezelés hatásaként.

1987-ben egy gamma-interferonnal végzett, placebo kontrollált vizsgálatot meg kellett szakítani, mert a shubráta szignifikáns emelkedését találták. Ez a vizsgálat lényegesen hozzájárult ahhoz, hogy nagyobb beteganyagot tovább vizsgálják az ellentétes immunológiai hatású I-es típusú interferonok terápiás értékét SM-ben.

A legnagyobb, eddig befejezett vizsgálat béta-lb interferonnal történt. A molekula különbözik a természetes béta-interferontól: a 17-es pozícióban a szerint ciszteinnel cserélték fel, az N-terminálison hiányzik a metionin és nincs a molekulának szénhidrát oldallánca.

A multicentrikus, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban 372, az SM javuló-rosszabbodó formájában szenvedő beteg vett részt. 6 vizsgálati hely az USA-ban, 5 Kanadában volt. 123 beteg kapott placebot, 125 beteg 1,6 millió NE, 124 beteg 8 millió NE interferont subcutan injekció formájában, másnaponta.

3 évig tartó kezelés mellett a 8 millió NE interferont kapott csoportban a shubráta szignifikánsan csökkent, kevesebb ideig szorultak a betegek kórházi kezelésre, a shubok kapcsán kevesebb szteroidra volt szükség (az interferon kezelés mellett a szokásos metilprednisolon lökéskezelés alkalmazható), csökkent az MRI-vel kimutatható laesiók kiterjedése. A betegek rokkantsági fokában azonban még öt év követés után sem volt különbség a placeboval, illetve az interferonnal kezelttek között.

A mellékhatások közül az injekció helyén fellépő fájdalom, influenzaszerű tünetek, illetve hőemelkedés-láz megjelenése voltak a betegek számára kellemetlenek. A mellékhatások gyulladáscsökkentő lázcsillapítók (pl. ibuprofen, paracetamol), vagy szteroid adásával mérsékelhetőek voltak és a kezelés időbeli előrehaladtával ritkábbá váltak.

Az említett eredmények alapján a vizsgálatban használt béta-1b interferon Betaseron néven 1993-ban törzskönyvezésre került az USA-ban. 1995-ben az Európai Unió országaiban, közülük először Ausztriában, megkezdték a betegek kezelését a szerrel, mely Európában a Betaferon nevet kapta. Az American Academy of Neurology ajánlása szerint a szer elsődlegesen az SM javuló-rosszabbodó formájában javasolható azok számára, akik 18 és 50 év közöttiek, járóképeseek, és a megelőző két évben legalább két szubjuk volt.

Irodalom

1. *The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group.* Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
2. *The IFNB Multiple Sclerosis Study Group.* Interferon B-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
3. *Paty DW, Li DKB, the UBC MS/MRI Study Group, and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group.* Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis MRI analysis results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993;43:662-667.

A kopolimer 1 hatása javuló-rosszabbodó formában zajló sclerosis multiplexben

Bencsik Krisztina

SZOTE, Neurológia

A kopolimer 1 szintetikus polipeptid-keverék acetátsója, amely 4 aminosavat tartalmaz (L-Alanin, L-Glutaminsav, L-Lizin, L-Tirozin).

Az aminosavak moláris aránya: 4,2 : 1,4 : 3,4 : 1.

Teitelbaum és Fridkis-Hareli in vivo és in vitro vizsgálatai azt mutatják, hogy a kopolimer 1 nagy aktivitással kötődik az MHC-II molekulához^{1,2}. Az in vitro vizsgálatok szerint a kopolimer 1 aktivitása elégséges az MBP, MOG, PLP kompetitív leszorítására az MHC-II kötőhelyéről. A kopolimer 1 és az MHC-II molekula közötti interakció specifikus mechanizmust aktivál, ez két komplementer hatásban nyilvánul meg: 1. Az antigén specifikus szuppresszor T-sejtek aktivációja; 2. Az anti-C génspecifikus effektor T-sejtek gátlása.

Mindkét hatást lokálisan, az injektlás környezetében a lymphoid sejtek indítják el. A kopolimer 1 aktiválta T-sejtek bekerülnek a szisztémás keringésbe és így érik el a terápiás hatást.

A kopolimer 1 hatása specifikus az SM-es betegek immuneltéréseinek kezelésében vagy módosításában, mivel képes az MBP utánzására. A kezelés nincs hatással a normál immunválasz egyéb aspektusaira. Nincs bizonyíték arra, hogy a kopolimer 1 általános immunszuppressziót hozna létre.

1993 és 1995 között 11 egyetemen 2 éves, kettősvak, placebo kontrollált vizsgálatot folytattak, melyben 251 beteg vett részt. 125 beteg napi 20 mg kopolimer 1-et kapott subcutan, a placebo csoportba 126 beteg tartozott.

A vizsgálat célkitűzései:

- elsődleges: a relapsusszám változásának vizsgálata;
- másodlagos: relapsusmentes betegek aránya, ambuláns index, MRI változások.

Relapsusráta: kopolimer 1: 1,19; placebo: 1,68, ami 29%-os relapsus csökkenésnek felel meg.

Relapsusmentes betegek száma: kopolimer 1: 42 (36%), placebo: 34 (27%).

A kezeléssel szignifikánsan összefüggő mellékhatások: fájdalom az injekció helyén, erythema, pruritus, lokális gyulladás.

Átmeneti szisztémás reakció legalább egyszer előfordult a kopolimer 1 kezelték 15%-ánál, míg a placebonál 3%-ban.

Ezen reakció sporadikus, kiszámíthatatlan, az injekció beadása után percekben belül kifejlődik. Időtartama: 0,5-30 perc. Tünetek: kipirulás, mellkasi feszülés, dyspnoe, palpitatio, anxiétas.

A kopolimer 1 intermittáló SM-es betegekben - szignifikánsan csökkenti (29%) a relapsusrátát -, szignifikánsan csökkenti az EDSS pontok analízise alapján a betegek rokkantságát, továbbá jól tolerálhatók.

Irodalom

1. *Teitelbaum D, Milo R, Arnon R, Sela M.* Synthetic copolymer 1 inhibits human T cell lines specific for myelin basic protein Proc Natl Acad Sci, USA, 1992;89:137-141.
2. *Fridkis-Hareli M, Teitelbaum D, Gurevitch E et al.* Direct binding of myelin basic protein and synthetic copolymer 1 to class II major histocompatibility complex molecules on living antigen presenting cells-specificity promiscuity Proc Natl Acad Sci, USA, 1994;91:4872-4876.
3. *Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter double-blind, placebo controlled trial. Neurology 1995;45:1268-1276.
4. *Wolinsky JS.* Copolymer 1: A most reasonable alternative therapy for early relapsing-remitting multiple sclerosis with mild disability. Neurology 1995;45:1245-1247.

A sclerosis multiplex terápiája: a vegetatív, és izomtónuszavarok kezelése

Balogh Éva, Benedek Krisztina

SZOTE, Neurológia

A sclerosis multiplex esetén oki terápiás lehetőség hiányában, immun- és tüneti kezelés áll rendelkezésünkre. Tüneti kezelés jelentőségére utal, hogy a sclerosis multiplex okozta inaktivitás a beteg állapotát tovább súlyosbító, számos egyéb szekunder megbetegedéshez vezethet: neuromuscularis funkciókárosodás miatti atrophia; pszichoszomatikus zavarok; légúti felülfertőződés miatti bronchitis, bronchopneumonia; thrombophlebitis miatti pulmonalis embólia; decubitus ulcerosa miatti krónikus szepszis; húgyúti infekció miatti szepszis; negatív Ca^{2+} -egyensúly miatti osteoporosis; negatív nitrogén egyensúly; vitaminhiány.

Az izomtónuszavarok kezelése: perifériás (izomrostokon, neuromuscularis junction ható szerek) és centrális (gerincvelői szinten, supraspinalis szinten ható szerek) izomlazítókkal lehetséges.

Az izomroston hatók módosítják a rostok ingerlékenységét, kontrakciós képességét és az inger-kontrakció folyamatát (Dantrium, Dantrolen). Sarcoplasmaticus vesiculumból a Ca^{2+} -ion felszabadulást gátolja.

A neuromuscularis junctióra hatók (csak intenzív háttér mellett) Tubocurarin (Tubocurarin-chlorid) a posztzinaptikus membrán Ach-receptorokat kompetitíve gátolja. Botulinum-A toxin (a Clostridium botulinum 7 toxinjának egyike) kétláncú fehérje az izomhasba fecskendezve, preszinaptikusan irreverzibilisen gátolja az Ach-felszabadulást a vezikulákban.

Spinalis szinten ható szerek az izomtónus-szabályozást a gerincvelői reflexaktivitás módosításán keresztül fejtik ki. Baclofen (Lioresal) GABA analóg gátolja a gerincvelő mono- és poliszinaptikus reflexeit, a preszinaptikus membránt hiperpolarizálja.

Sirdalud (tizanidin) centrális alfa-2 receptor agonista gátolja az excitatorikus neurotranszmitterek felszabadulását a gerincvelői poliszinaptikus pályákon. A Myoflexin (chlorzoxazon) gyenge izomrelaxáns.

Centrálisan supraspinalisan ható szerek agytörzsi vagy magasabb szinten fejtik ki hatásukat az izomtónus szabályozásában (barbiturátok, minor tranquillansok, neuroleptikumok, tolperizon). A Seduxen (diazepam) potenciózza a GABA gátló hatását a limbikus rendszerben, a subcorticalis areákban. A Sabril (vigabatrin) a GABA transzamináz szelektív irreverzibilis inhibitora. A Mydeton (tolperizon-hidroklorid) vázizomzat spasticitása, izomrigiditás, kontraktúrák esetén alkalmazzuk.

Az ataxia csökkentése: Isonicid (isoniazid) antituberculoticumnak az intenciós tremor csökkentésében van szerepe. A carbamazepin származékok a triciklikus antidepresszánsokkal rokonvegyületek, antikonvulzív, membránstabilizáló, antikolinerg, izomrelaxáns szedatív hatásúak.

A hólyagdiszfunkció kezelése: Gátolatlan neurogén hólyag "parancsoló vizeleti" inger, illetve a suprasegmentalis reflexpálya megszakadása esetén kialakuló reflektorikus neurogén hólyag ("automatikus hólyag") esetén kialakuló inkontinencia kezelésében használatos szerek: Ditropan (oxybutyryn-chlorid) terciér amin, atropinszerű vegyület, annál gyengébb anticholinerg hatással. Adiuretin SD (desmopressin-acetát) DDAVP az emberi vazopresszin szintetikus strukturális analógja. Ephirit (ephedrin-hidroklorid) direkt alfa- és béta-adrenoreceptor izgató. Melipramin (imipramin-hidroklorid) triciklikus antidepresszáns, anticholinerg, noradrenalin és szerotonin „re-uptake” gátló. Cetiprin atropinhoz hasonló hatású.

Vizeletretenció esetén: Baclofen - GABA-analóg, Cerucal (metoclopramid - hidroklorid) dopaminreceptor-antagonista.

Szexuális diszfunkció kezelése: Papaverin (papaverinum-hidrokloricum) foszfodiészterázgátló hatású simaizom relaxáns. Dysmenorrhoeában. Yohimbin (yohistrian masculinum) aphrodisiacum.

Paroxysmalis motoros és szenzoros tünetek terápiája: (pl.: trigeminalis neuralgia) Carbamazepin, Baclofen. Krónikus fájdalommal járó paraesthesiák terápiája: clonazepam, triciklikus antidepresszánsok, lokálisan Capsoderma, Nicoflex kenőcs.

Fáradékonyság, gyengeség kezelése: Amantadin származékokat adunk, melyek preszinaptikus dopamin felszabadulás fokozása és a „re-uptake” gátlásán át fejtik ki hatásukat. PK-Merz (amantadin-szulfát), Viregyt-K (amantadin-hidroklorid), Pemolin, 4-aminopyridin (K^+ csatorna blokkoló) átmenetileg motoros funkció javulással.

Lázcsillapítóként adhatók: aminophenazon, noraminophenazon, paracetamol, acetilszalicilsav, indometacinum stb.

Osteoporosis kezelése: a pathológiás csonttörések és krónikus csontfájdalmak elkerülése a szérum Ca^{2+} -szint, vizelet Ca^{2+} -ürítés és csontdenzitometriás kontroll mellett. (Miacalcic, Osteochin, Ca-pezsztgő tbl., Alpha-D3).

Irodalom

1. MS Management 1994;1:1.
2. Emre M. Fájdalommal járó izomgörcsök. Clinical Research. CNS Department, Sandoz Ltd., Basle, 1991.
3. Mumenthaler M. Neurologia. Medicina, Budapest, 1990.

A sclerosis multiplex fizioterápiája

Fehérné Kiss Anna, Varga Márta

SZOTE, Neurológia

Az SM kezelésében csak jól szervezett csapatmunka hozhat eredményeket. A csapatban a gyógytornász az aktuális szimptómák kezelésén, a szövődmények megelőzésén, illetve korai kezelésén, a beteg pszichés támogatásán és a kondíció fenntartásán keresztül igyekszik biztosítani a funkcionális képességek megtartását. A cél kitűzéséhez és a kezelési terv felállításához a beteg állapotának pontos felmérése szükséges.

A koordinált mozgáshoz szabályozni kell az abnormális izomtónust (pl. fektetéssel, súlyrávitellel, manuális technikákkal, subaqualis tornával) és fenn kell tartani a mozgás funkcionális terjedelmét (pl.: aktív kontraktúra nyújtással, sínézéssel, pozicionálással).

A funkcionális képességek javíthatók a flexibilitás és izomerő növelésével (mobilitás), ellentétes izmok, izomcsoportok együttműködésének fejlesztésével (stabilitás), kontrollal történő helyzetváltoztatással (kontrollált mobilitás) és a proximális rögzítés mellett végzett distalis mozgásokkal (funkcionális jártasság). Praktikus és koordinált mozgások kialakítására törekszünk.

Fontos az egyes pozíciók, főleg az ülő helyzet korrekciója, mely történhet aktívan, a törzsizmok erősítésével és passzívan a szék, illetve tolokocsi beállításával. A járásjavítás az eltérések felmérését és kezelését tartalmazza, valamint a különböző körülmények között végzett járógyakorlatokat. Ha szükséges, a páciens megfelelő segédeszközzel kell ellátni.

A beteget az intézeten kívüli életre, az önellátásra készítjük fel, melyhez az ő aktív közreműködése is szükséges. A gyógytornász és beteg kapcsolata akkor lehetne teljes, ha a gyógytornász a "home-care program" résztvevőjeként folyamatosan nyomon követné és tanácsokkal látná el a beteget.

Irodalom

1. Charness A. Stroke/Head Injury. Aspen Systems, Rockville, USA, 1986.
2. Given MJ. Manual of Physical Therapy. Churchill Livingstone, New York, Edinburg, London, Melbourne, 1989.

3. *Svensson B, Gerdle B, Elert J. Endurance Training in Patients With Multiple Sclerosis: Five Case Studies. Physical Therapy. 1994.*

SCLEROSIS MULTIPLEX: 1996

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

A sclerosis multiplex kezelésében és diagnosztikájában az elmúlt néhány év alatt jelentős előrelépések történtek¹⁻⁵. Ugyanakkor a megadózis kortikoszteroid terápia széles körű alkalmazást nyert a klinikai gyakorlatban⁶. A liquordiagnosztika területén az izoelektromos fókuszálás bevezetése jelentősen javította az OGP megjelenési arányt⁷. A liquor redoxrendszerek vizsgálata pedig további adatokat szolgáltat a sclerosis multiplex pathomechanizmusának pontosabb tisztázásához. Jelen kerekasztalunk célja, hogy áttekintsük a SZOTE Neurológia "Sclerosis Multiplex Ambulancia" beteganyagát; a tolperison (Mydeton) alkalmazásának lehetőségét; a megadózisú szteroidkezelés eredményeit; a béta-interferon terápiával szerzett tapasztalatokat; az izoelektromos fókuszálás alkalmazását a liquordiagnosztikában, valamint egyes redoxrendszerek szerepét a humán agyfolyadékban.

Irodalom

1. *Bever CT et al. The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis. Neurology 1994;44:1054-1059.*
2. *Johnson KP et al. Copolymer 1 reduce-relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 1995;45:1268-1216.*
3. *Krupp LB et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis. Neurology 1995;45:1956-1961.*
4. *Jacobs LD et al. Intramuscular interferon béta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 1996;39:285-294.*
5. *Lublin FD et al. Management of patients receiving interferon béta-1b for multiple sclerosis. Neurology 1996;46:12-18.*
6. *Kupersmith MJ et al. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis. Neurology 1994;44:1-4.*
7. *Bencsik K, Klivényi P, Vécsei L. Liquordiagnosztika - klinikai és kísérletes adatok. Springer, Budapest, 1996.*

A SZOTE Neurológia „Sclerosis Multiplex Ambulanciája” beteganyagának áttekintése

Bencsik K., Klivényi P., Rajda C., Vécsei L.

SZOTE, Neurológia

A SZOTE Neurológia SM-szakambulanciáján 320 beteget gondozunk. Prevalencia vizsgálatot Szegeden 1990-95 között végeztünk először. A vizsgálatba a

szakambulancián gondozott betegek közül a Szegeden, valamint Szeged járásban lakó szűkített betegcsoportot vettük be, mivel ezen populáció (200000 lakos) betegeinek gondozása kizárólag a klinikán történik. Az első vizsgálatkor az SM prevalenciája Szegeden 38/100000 volt. A betegeket a *Poser* által leírt diagnosztikai kritériumrendszer¹ szerint klasszifikáltuk, valamint meghatároztuk a *Kurtzke* szerinti EDSS-pontszámukat².

Jelenleg 102 szegedi SM-es beteget gondozunk, tehát az SM prevalenciája Szegeden 51/100000, az incidencia az 1995-ös évben 8,5. A férfi-nő arány 1:3,08. A betegek közül 96 klinikailag és laboratóriumiilag határozott SM-es, 6 pedig leletekkel alátámasztott valószínű SM-es. A klinikai kórlefolyás alapján a betegek 82%-a relapszus-remittáló, 3%-a benignus, 10%-a primer krónikus progresszív, 5%-a sekunder krónikus progresszív SM-es. Az életkor a betegség kezdetén határozott SM-eseknél 33 év, valószínűsítettekénél 34,9 év volt.

A betegség Szegeden leggyakrabban 20-39 éves kor között kezdődik. Az 1995-ben diagnosztizáltaknál a kezdet inkább 30-49 évek felé tolódik. Betegeink 25%-a tünetmentes, 58%-uk teljes napi foglalkozást tud kifejezni (EDSS-pontszámuk 4 alatt), tehát 83%-uk normális életvitelre képes. Nem egész napos az aktivitása a betegek 10%-ának (EDSS-pontszám 4-6 között, 7%-uk tolókcsohhoz kötött (EDSS-pontszám 6-9 között), vagyis összesen 17%-uknak csökkent mozgáskorlátozottság következtében az életminősége.

Irodalom

1. *Kurtzke JF*. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1454.
2. *Piser C, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Ebers GC*. The diagnosis of multiple sclerosis. New York: Thieme-Stratton, 1984.

Tolperison a sclerosis multiplex tüneti kezelésében

Szobor Albert

Jahn Ferenc Kórház, Neurológiai Osztály, Budapest

A sclerosis multiplex (SM) kauzális terápiája - a számos kutatási irány és kísérlet ellenére - ma sem megoldott. A tüneti kezelés ezért ma is fontos. E terápia egyik iránya a betegségben gyakran keletkező izomspaszticitás mérséklése, s ezáltal a mozgáslehetőség javítása.

E kezelés csökkenti az izomfeszülésből származó dys- és paraesthesiát, súlyos esetekben a kontraktúra okozta fájdalmat és megkönnyíti a fizioterápiát. A meglehetősen gyakori spinalis automatizmusokat (főként éjjeli görcsös rángásokat) szintén kedvezően befolyásolhatjuk a relaxációs kezeléssel. A tolperison hydrochlorid (Mydeton, Mydocalm) több mint 30 éve e relaxációs kezelésnek jól bevált formája célszerűen adagolható egyéni formában, gyakorlatilag mellékhatások nélkül, a beteg aktuális állapota szerint a fizioterapeuta által meghatározott napi adagban. Nem hat a tudatállapatra, nem befolyásolja az éberséget.

Egyéb gyógyszerek melletti adásának nincs akadálya. A relaxációt okozó gyógyszerek általában vagy perifériás vagy centrális hatásúak. A tolperison

hatásmechanizmusa kettős: a lidocainhoz hasonló struktúrája következtében membránstabilizáló hatása van, és gátolja a nátrium-kanálisokat, centrális hatásként pedig gátolja az agytörzs és gerincvelő mono- és poliszinaptikus reflexaktivitását. A kedvező és tartós hatás tehát e kettős hatáshelynek és mechanizmusnak tulajdonítható.

Diazepam derivátumokkal együtt adva kifejezetten hatásos mind a spasztikus tünetek és automatizmusok enyhítésében, mind a pszichés tünetek kedvező befolyásolásában. A relaxációs terápia tehát ma is fontos része az SM kezelés tervének, s e tervben a tolperison ma is állandó, fontos, nélkülözhetetlen gyógyszerünknek tekinthető.

Megadózisú szteroidterápia alkalmazása a sclerosis multiplex relapsusában

Bencsik Krisztina, Klivényi Péter, Rajda Cecília, Vécsei László
SZOTE, Neurológia

Neuritis opticeiben szenvedő betegeknél *Beck és munkatársai* placebo kontrolllos, kettősvak vizsgálattal igazolták¹, hogy a megadózisú szteroidterápia (1g/nap metilprednisolon parenteralisan 3 napig, majd 1 mg/tskg/nap metilprednisolon 11 napig per os történő adása) hatásos, a beteg állapotában remissiot eredményez.

A SZOTE Neurológia 1994 és 1996 között a *Poser-féle* kritériumrendszer szerint 80 klinikailag és laboratóriumiilag határozott SM-es beteget kezeltünk megadózisszteroid terápiával, akiknek betegsége klinikailag relapsus-remissio formában zajlott. A betegeket két csoportba osztottuk. Az I. csoport EDSS-pontszáma 4 felett, a II. csoport EDSS-pontszáma 4 alatt volt a kezelés kezdetén³. Ezen csoportbeosztás alapja az volt, hogy ha egy SM-es betegnek opticus neuritise zajlik és a visusa 0,4-0,6 között van, EDSS-pontszáma 4-nek tekinthető. Mindegyik beteg 3 napig napi 1g metilprednisolont kapott parenteralisan. A negyedik napon ismételtén rögzítettük az EDSS-pontszámot. Azon betegeknél, akiknek állapotában nem észleltünk remissiot, újabb két napig folytattuk a parenteralis kezelést, majd ismételtén rögzítettük az EDSS-pontszámot. A parenteralis kezelést követően 1 napig per os metilprednisolon kezelést alkalmaztunk. A szteroidkezelés után ismételtén rögzítettük az EDSS-statust.

4-es EDSS-pontszám felett parenteralisan 3 g metilprednisolon elegendőnek bizonyult a remissiohoz (remissios ráta: $2\pm 0,3$), 4-es pontszám alatt 3 nap után a remissios ráta $0,5\pm 0,3$ volt, 5 g parenteralis metilprednisolon adása után viszont a remissios ráta: $2\pm 0,4$.

Vizsgálati eredményeink alapján a neuritis optici esetén alkalmazott megadózisú szteroidkezelés SM-es betegek relapsusában csak 4-es EDSS-pontszám felett eredményez a beteg állapotában remissiot. 4-es pontszám alatt további két napi parenteralis kezelés szükséges a remissio érdekében. Ezen kiegészítéssel a neuritis optici kezelésében igazolt placebo kontrolllos, kettősvak vizsgálattal nyert eredmények SM-es betegeknél is alkalmazhatók.

Irodalom

1. *Beck RW, Cleary PA, Anderson MM et al.* A randomised, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute neuritis. N Engl J Med 1992;326:581-588.

2. Poser C, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Ebers GC. The diagnosis of multiple sclerosis. New York: Thieme-Stratton, 1984.
3. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1454.
4. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD et al. The effect of kortikoszteroidok for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993;329:1764-1769.
5. Kupersmith MU, Kaufman D, Paty DW et al. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:1-4.

Béta-interferon kezeléssel nyert tapasztalataink

Bencsik Krisztina, Klivényi Péter, Vécsei László

SZOTE, Neurológia

1993-ban közölte a *Neurology* az Interferon béta-1b-vel kapcsolatos multicentrikus, placebo kontrolllos, kettősvak vizsgálatot, amelyet 372 ambuláns beteggel végeztek két éven át. A betegek 1/3-a placebot, 1/3-a 8 ME béta-interferont, 1/3-a 1,6 ME béta-interferont kapott. A vizsgálat elsődleges végpontja a béta-interferon hatása a relapsus rátára volt, emellett meghatározták az exacerbáció mentes betegek számát. A vizsgálat eredménye: az interferonkezelés 40%-kal csökkenti a relapsus rátát, ezen hatása dóziszfüggő. A 8 ME hatásosabb, mint az 1,6 ME. Csökkenti az exacerbációk súlyosságát, jól tolerálható. Ezen klinikai vizsgálatot követően először az USA-ban, majd 1995-ben Nyugat-Európában, 1996-ban pedig Magyarországon is sor került a béta-interferon törzskönyvezésére az SM-es betegek kezeléséhez. A béta-interferon kezelés kritériumai: relapsus-remissio, valamint relapsus progresszió klinikai kórlefolyás, 50 év alatti életkor, 5,5-es EDSS-pontszám. Ezen betegek esetében a másnaponként subcutan adott béta-interferon injekció 40%-kal csökkenti a relapsus rátát.

Klinikánkon 1996 júliusa és szeptembere között 26 beteget állítottunk be béta-interferonra. Betegeink közül 19 nő, 7 férfi, 4 betegnek relapsus progresszió, 22 betegnek relapsus-remissio kórformában zajlik betegsége. A betegek EDSS-pontszáma 1 és 4 között van. A béta-interferon kezelés első négy hónapjában nem tapasztaltunk az irodalmi adatoktól eltérő mellékhatást. Az első hónapban 5 beteg esetében észleltünk lázat, 16 beteg esetében subfebrilitást. Az injekció helyén 12 betegnél jelentkezett bőrpír, egy beteg esetében szöveti necrosis alakult ki a szúrás helyén. Myalgia 4 betegnél jelentkezett, hidegrázást 3 betegnél észleltünk. Enyhe hangulati labilitásról számolt be 3 beteg, egy betegnél pedig depresszió miatt antidepresszáns adására kényszerültünk. Ezen mellékhatások lázcsillapító, fájdalomcsillapító hatására megszűntek. A kezelés harmadik hónapjában egy beteg került klinikai felvételre relapsus miatt, megadózis szteroidkezelést követően 1,5-es EDSS-pontszámnak megfelelő neurológiai statussal emittáltuk klinikánkról.

A betegek a béta-interferon kezelést jól tolerálják, a mellékhatások ellenére is a kezelést folytatni akarják.

Irodalom

1. *The IFNB Multiple Sclerosis Study Group*. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
2. *Arnason BGW, Recler AT*. Interferons and multiple sclerosis. *Review Clin Neuropharmacology* 1994;17:495-547.

Liquorfehérje-analízis sclerosis multiplexben

Seres Erika, Boda Bernadett, Bencsik Krisztina, Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Az SM diagnózisához a modern képalkotó eljárások mellett is lényeges a liquor laboratóriumi vizsgálata. Fontos a liquor makroszkópos és mikroszkópos vizsgálata, a liquor sejteinek számlálása festett kenetben, valamint a glükóz- és fehérjekoncentráció meghatározása és a minőségi fehérjeanalízis.

A fehérjekoncentráció mérése a szokásos fotometriás módszer mellett lézer-immunnefelométerrel történik. Így meghatározzuk a liquor összfehérje-tartalmát, albuminkoncentrációját, az immunglobulinok közül az IgG, IgA, IgM mennyiségét. Szükséges az intrathecalis IgG-szintézis bizonyítása is. Erről informál bennünket az IgG-index vagy *Link-index*¹, amely dimenzió nélküli hányados, és 0,67 felett kórosnak tekinthető. Természetesen mindezt az albuminhányados figyelembevételével értékelhetjük, amit a vér-liquor gát integritásának megítélésére használunk. Fontos továbbá az SM diagnózisához a liquorfehérjék minőségi analízise. Agarózelektroforézisnél diagnosztikai értékkel bír a szubfrakcionált (oligoklonális) gamma típusú ferogram, amely az SM betegek 70-90%-ában pozitív^{2,3}. Napjainkban a legérzékenyebb metódus az OGP detektálására az izoelektromos fókuszálás (IEF)⁴, ami amphoter molekulák izoelektromos pont szerinti elválasztására kifejlesztett elektroforetikus módszer. Harminc percnyi prefókuszálás során létrejön az ampholyt segítségével a stabil pH-grádiens, majd további fókuszáláskor a liquorfehérjék izoelektromos pontjuknak megfelelően elrendeződnek az elektromos térben. A szétválasztott frakciókat ezüst festéssel tesszük láthatóvá. Az oligoklonális IgG megjelenik a pH 6,8-9,3 areában, 7-15 diszkrét csík formájában. E csíkok diagnosztikai értékűek SM-ben és lokális intracerebrális IgG-szintézissel járó kórképekben. A nehézséget e módszernél a megjelenő csíkok sokaságának értékelése jelenti. Ezért szükséges egy további lépés az immunblotting. Ennek lényege, hogy a futtató gélről nitrocellulóz membránra (NCM) vesszük át a fehérjét passzív diffúzióval, majd az oligoklonális IgG-re specifikus, fajlagos antitestet kötünk, amelyre tovább helyezve a lemezeket, pozitív esetben csak oligoklonális IgG jelenik meg.

Laboratóriumunkban párhuzamosan végzünk agaróz elektroforézist és IEF-t. Összehasonlító vizsgálatok eredményeképpen azt tapasztaltuk, hogy klinikailag definiált SM-es betegek liquorában IEF-sal az OGP 95%-ban megjelenik, míg agaróz elektroforézisnél ez körülbelül 60-70%-ra tehető.

Irodalom

1. Link H, Tibbling G. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. Scand Clin Lab Invest 1977;37:397-401.
2. Kerényi L, Hegedűs K, Pálffy G. Characteristic gammaglobulin subfractions of native CSF in multiple sclerosis. Brain Res 1975;87:123-125.
3. Keir G, Luxation RW, Thompson EJ. Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. Ann Clin Biochem 1990;27:436-43.
4. Andersson M et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis a consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:897-902.

Egyes redoxrendszerek a humán agyfolyadékban

Klivényi P., Karg E., Németh I., Vécsei L.

SZOTE, Neurológia és Gyermekklinika

A neurodegeneratív betegségekben az idegsejtek pusztulásának pontos oka és mechanizmusa nem ismeretes. Számos elmélet próbálja megmagyarázni az észlelt morfológia és neurokémiai eltéréseket. Ezek közé tartozik a szabadgyök-elmélet is¹. Az egyik legaktívabb gyök a hidroxilcsoport, amelynek keletkezéséhez vas-ion szükséges. A sejteken belül több mechanizmussal is képződhetnek ilyen reaktív gyökök. Egyik legfontosabb ezek közül a mitokondrium elektrontranszportlánc. Ismeretes, hogy a mitokondriumban közel 10-szer gyakoribb a mutáció, mint a nukleáris DNS-ben. Az oxidatív foszforiláció veleszületett vagy szerzett defektusa zavart okoz az elektrontranszportban (vagyis az ATP szintézisben) is. A tovább haladásukban gátolt elektronok a környezetükben jelen levő oxigénnel reaktív gyököt képeznek. Az energiadeficit és a képződött oxigénspeciesek az idegsejt pusztulását okozhatják². Egy másik ugyancsak jelentős forrás a membránreceptorok hatásához kapcsolható. Az utóbbi években vált ismertté, hogy bizonyos molekulák (glutaminsav, aszparaginsav, glicin, quinolinsav) receptoraikon keresztül (NMDA, AMPA, kainát) másodlagos „messenger” rendszereken át több módon okozhatják a sejtek pusztulását. Ezek közé tartozik például a NOS aktivitásának változtatása, a NO szintézis fokozása, valamint a mitokondrium energiatermelésének zavara. Ugyancsak jelentős forrás a xantinoxidáz enzim. Ez az enzim katalizálja a purinanyagcsere során a hipoxantin-xantin-húgysav átalakulást. E reakció során hidrogénperoxid keletkezik³.

A képződött reaktív oxigénspeciesek ellen a sejtek védekeznek. A védekező rendszerek közé tartozik a kataláz, szuperoxid-diszmutáz, glutathionperoxidáz, valamint a ferroxidáz (coeruloplazmin). Ugyancsak antioxidáns hatású a glutathion, a szabad-SH csoportok mellett az A- és az E-vitamin, a húgysav, valamint a bilirubin is³.

A szabadgyökök szerepe számos neurológiai betegségben felmerült. A reperfüziós károsodás ischaemiás cerebrovascularis károsodásban régebb óta ismert. Ugyancsak ismert a Parkinson betegség szabadgyök-elmélete. Azonban csak az utóbbi időben merült fel ezen reaktív speciesek szerepe az Alzheimer-kór, Huntington-betegség, az ALS, a temporalis lebeny-epilepszia, olivopontocerebellaris atrophia, illetve a gyulladásos betegségek kialakulásában.

Vizsgálataink alapján a humán agy-gerincvelői folyadékban ki tudtunk mutatni prooxidánsként excitátoros aminosavakat (glutamát, aszpartát, glicin), a xantinoxidáz enzimet, valamint prekursorait és metabolitját (hipoxantin, xantin, húgysav). Antioxidáns rendszerek közül a ferroxidáz I- (coeruloplazmin) és II-aktivitást, redukált és oxidált glutathiont, valamint szabad-SH csoportokat. Ez a mechanizmus számos terápiás következtetésre ad alapot. Az antioxidáns hatású anyagokkal (A-, C- és E-vitamin) már régebb óta folynak klinikai vizsgálatok. Ugyancsak több próbálkozás történt excitotoxin receptor antagonisták használatával. Az utóbbi időben ígéretes állatkísérletes vizsgálatok történtek a mitokondrium transzport láncára ható molekulákkal is (koenzim-Q).

Irodalom

1. *Vécsei L, Pál E.* Újabb adatok a neurodegeneratív kórképek és néhány izombetegség pathogeneziséhez: terápiás perspektívák. *Orv Hetil* 1993;134:1683-1687.
2. *Beal MF.* Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative disease. *Ann Neurol* 1995;38:357-366.
3. *Sweeney MI, Yager JY, Walz W, Juurlinck BHJ.* Cellular mechanisms involved in brain ischemia. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:1525-1535.

NEUROMUSCULARIS BETEGSÉGEK

**EXTRAPYRAMIDALIS RENDSZERT
ÉRINTŐ BETEGSÉGEK**

IZOM ÉS MOTONEURON BETEGSÉGEK: 1995

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Az elmúlt évtized alatt az izom- és idegkutatásban jelentős előrelépés történt. A kórképek pathomechanizmusának pontosabb ismerete felveti az egyes betegségek oki terápiájának lehetőségét is. Az amyotrophiás lateralsclerosis (ALS) kialakulásában az excitotoxin és autoimmun mechanizmusok valószínűleg lényeges szerepet játszanak. A közelmúltban fejeződtek be a Riluzollal (antiglutamát hatású szer) kapcsolatos első vizsgálatok. Az eredmények azt igazolták, hogy e farmakon lassította a progressziót és javította a túlélést a bulbaris ALS-ben. Kísérletes körülmények között humán dystrophin expressziót észleltek a megfelelő DNS-szakasz egérbe bevitelét követően, amely felveti a génterápia távlati lehetőségét¹. Mitokondriális encephalomyopathiában pedig a hosszú ideig történő CoQ terápia bizonyos esetekben kedvező hatásának bizonyult³. E korai eredmények rávilágítanak arra, hogy az ideg- és izomrendszert érintő, ma még kevésbé befolyásolható betegségek progressziója a jövőben esetleg lassítható lesz. Jelen kerekasztal célja, hogy

- a) bepillantást nyújtson az ALS pathogenezisével kapcsolatos legújabb eredményekbe;
- b) áttekintse az izom- és motoneuron betegségek differenciáldiagnózisát;
- c) képet adjon a Duchenne-Becker-myopathia molekuláris genetikai diagnózisáról;
- d) beszámoljon az elektrofiziológiai vizsgálatok indikációjáról;
- e) ismertesse e kórképek pathológiáját;
- f) felhívja a figyelmet a neurológiai megbetegedésekben a molekuláris genetika diagnosztikai lehetőségeire.

Irodalom

1. Acsádi Gy *et al.* Human dystrophin expression in mdx mice after intramuscular injection of DNA constructs. *Nature* 1991;352:815-818.
2. Bensimon G *et al.* A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis ALS/Riluzole Study Group. *N Eng J Med* 1994;330:585-591.
3. Nishikawa Y *et al.* Long-term coenzyme Q10 therapy for a mitochondrial encephalomyopathy with cytochrome C oxidase deficiency: a 31P NMR study. *Neurology* 1989;39:399-403.

Újabb adatok az amyotrophiás lateralsclerosis pathogenesiséhez

Engelhardt József

SZOTE, Neurológia

A betegség familiáris formájában, mely az összes eset 5-10%-át alkotja, a Cu/Zn szuperoxide-dismutase gén mutációját sikerült megtalálni¹, mely valószínűleg érzékennyé teszi a motoros neuronokat az oxidatív stresszre. Nincs adat arra, hogy a mutáció okozta enzimdiszfunkció miért szelektíven a motoneuronokat károsítja. Hasonló mutációt a 90-95%-ot kitevő sporadikus esetekben nem sikerült találni. A sporadikus esetek

pathogenezisében kimutatták, hogy a központi idegrendszerben csökkent a glutamát transzporter funkciója, így az excitátoros szinapszisok nagy részét kitevő glutamaterg szinapszisok működészavara áll elő. A szinaptikus résben a megnövekedett glutamát mennyiség - elsősorban kainát/AMPA-receptorok túlingerlésével - a sejtek pusztulását okozza. A sejtkárosodást az intracellulárisan emelkedett Ca^{2+} -szint következtében aktiválódó számos folyamat együttesen okozhatja. Hasonló mechanizmust feltételez a motoneuronok pusztulásának autoimmun teóriája, mely az intracelluláris Ca^{2+} -szint emelkedését a kalciumcsatornák működésének autoantitestek hatására létrejövő megváltozására vezeti vissza^{4,5,6}. A szelektív motoneuron-pusztulást az magyarázza, hogy a sejtek kalciumpuffer-rendszere csökkent működésű⁷. Saját kísérleteinkben elektronmikroszkópos hisztokémiai reakcióval igazoltuk, hogy ALS-ben szenvedő betegekből származó IgG normál egerekbe oltva 24 órán belül a motoneuronokban szelektíven megnöveli az intracelluláris kalcium mennyiségét és ultrastrukturális eltéréseket okoz (megnövekedett szinaptikus vezikulumszám, a Golgi-apparátus és az endoplazmás rendszer ciszternáinak tágulata, bennük kalcium kicsapódás), melyek a sejtdegeneráció legkorábbi jeleiként értelmezhetők.

Irodalom

1. *Rosen DR et al.* Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62.
2. *Rothstein JD, Martin LJ, Kuncel RW.* Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1992;326:1464-1468.
3. *McNamara JO, Fridovich I.* Did radicals strike Lou Gehrig? *Nature* 1993;362:20-21.
4. *Smith RG, Hamilton S, Hofman F et al.* Serum antibodies to L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1721-1728.
5. *Kimura F, Smith RG, Nyormoi et al.* Amyotrophic lateral sclerosis patient antibodies label Ca^{2+} channel subunit. *Ann Neurol* 1994;35:164-171.
6. *Linas R, Sugimori M, Cherksey BD et al.* IgG from amyotrophic lateral sclerosis patients increases current through P-type calcium channels in mammalian cerebellar Purkinje cells and in isolated channel protein in lipid bilayer. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:11743-11747.
7. *Ince P et al.* Parvalbumin and calbindin D-28k in the human motor system and in motor neuron disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19:291-299.
8. *Borgers M, Thone F, van Neuten JM.* The subcellular distribution of calcium and the effects of calcium-antagonists as evaluated with a combined oxalate-pyroantimonate technique. *Acta Histochem* 1981;S24:327-332.

Motoneuron- és izombetegségek klinikuma, csoportosítása

Jakab Katalin, Ungureán Aurélia
SZOTE, Neurológia

A neuromuscularis betegségekhez soroljuk azokat a kórképeket, ahol a motoros egység egy vagy több komponense károsodik. A motoros egységhez tartozik a gerincvelő mellső szarvai és az agytörzsi motoneuron, a perifériás ideg, az ideg-izom szinapszis és az izom.

A motoneuron betegségekhez tartozik:

- 1, a spinalis motoneuron-károsodás: *progresszív spinalis izomatropiák* (infantil, intermedialis, juvenilis, felnőttkori formák);
- 2, a corticalis motoneuron-károsodás: *primer lateral sclerosis*;
- 3, a bulbaris motoneuron-károsodás: *progresszív bulbaris paralysis*;
- 4, a spinalis + bulbaris + corticalis motoneuron-károsodás: ALS.

A **polyneuropathiákhoz**: a perifériás ideg szenzoros, motoros és vegetatív rostjainak laesioja tartozik.

A neuromuscularis junctiot érintő betegségekhez tartozik:

- 1, a *postszinaptikus* Ach-receptoron ható autoantitestek rontják az ideg-izom ingerület-átvitel határfokát, ami a *Myasthenia gravis* tünetegyüttest okozza;
- 2, *preszinaptikusan* az axon terminális kalciumcsatornáival, vagy a szinaptotagminnal reagáló autoantitestek csökkentik az intracelluláris szolubilis Ca^{2+} -szintet, csökken az Ach-release, gátlódik a neuromuscularis szinapszis, így jön létre a Lambert-Eaton-féle myasthenias szindróma.

A myopathiák közé tartoznak:

- 1, az izomdystrophiák: leggyakoribb a Duchenne-féle dystrophia, melynek oka, hogy az izommembrán strukturfehérjéje, a dystrophin hiányzik a gén károsodása miatt;
- 2, a myotoniák: az izommembrán ioncsatornáinak funkciózavara:
 - a. *Myotonia congenita (Thomsen)*: a kloridcsatorna funkciózavara;
 - b. *Paramyotonia congenita*: a nátriumcsatorna funkciózavara;
 - c. *Neuromyotonia*; a káliumcsatorna funkciózavara;
- 3, a kongenitális myopathiák. Ez utóbbinak az izombiopszia elektromikroszkópos vizsgálatával kimutatható morfológiai elváltozások alapján 5 típusa különböztethető meg: a. central core; b. nemalin; c. myotubular; d. fibre-type disproportion; e. mitokondriális myopathiák.

Az e. esetben a mitokondriális DNS-ben létrejövő mutáció az oxidatív foszforiláció diszfunkciójához (Citochrom C-oxidáz defektushoz) vezet, ami az izom működészavarát okozza^{4,5}. A diagnózis az izombiopszia biokémiai és morfológiai ("ragged red fibre", mitokondrium abnormalitások) vizsgálatával állapítható meg. Gyakoribb kórképek: Kearns-Sayre-szindróma, MELAS, MERRF.

4, Metabolikus myopathiák a., glycogenosisok (II. III. V. típus); b., lipidtárolási myopathiák karnitinhány).

5. Káliumanyagcsere-zavar okozta betegségek.

6. Endokrin myopathiák (pajzsmirigy-, mellékpajzsmirigy-mellékvesekéreg-betegségek).

7. Exogén mérgezések okozta myopathiák (alkohol, gyógyszer).

8. Myositisek: a. polymyositis, dermatomyositis, inclusios body myositis (autoimmun betegségek); b. kórokozó okozta: cisticercosis.

Irodalom

1. Rowland LP. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. Raven Press, New York, 1991.
2. Leys K et al. Calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann Neurol 1991;29:307-314.

3. *Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI.* Diseases of the nervous system. WB Saunders Co, Philadelphia, 1992.
4. *Ross DW.* Introduction to Molecular Medicine. Springer-Verlag New York, 1992.
5. *Martin JB.* Molecular genetics in neurology. *Ann Neurol* 1993;34:757-773.

Geno- és fenotípus összefüggések elemzése Duchenne-Becker féle progresszív izomdystrophiában

László Aranka, Endreffy Emőke, Raskó István

SZOTE Gyermekklinika, MTA Biológiai Központ Genetikai Intézet, Szeged

A geno- és fenotípus-összefüggések vizsgálatával prognosztikai mutatókra kívánunk következtetni, a genetikai információkat bővíteni. A fenti elmélet helyességét a klinikánkon kezelt myopathiás betegek esetében vizsgálni. Az általunk vizsgált progresszív izomdystrophiában szenvedő betegek életkora 2-33 év, a legtöbb beteg (30%) 13-15 éves korú.

A genotípus vizsgálata (18 exon és izomspecifikus promoter analízise) leukocytákból tisztított DNS-en polimeráz láncreakció (PCR) technikával, Beggs- és Chamberlain-féle szintetizált oligonucleotid primerekkel történt. Vizsgáltuk a Duchenne- és Becker-myopathias betegek (n=62) exondelációit, a deléció és nondeléció esetek arányát, a deléciók terjedelmét és lokalizáció szerinti megoszlását. A kapott adatokat összehasonlítottuk a klinikai képpel. *Spearman-teszt*tel korrelációt számítottunk a tolokocsiba kerülés (IV. stádium) életkora és a deléció kiterjedése között.

A vizsgált 62 betegből 33 esetben találtunk deléciót (53%), 29 beteg (17%) nondeléciónak bizonyult. A Becker-myopathiasok 25%-ánál igazoltunk deléciót (4 fő), míg a Duchenne-típusnál a deléciók esetek aránya 75% (27 fő). A vizsgált 18 exon közül leggyakoribbnak a 47, 48, 49-es exonok deléciói bizonyultak. Viszonylag kis számú beteganyagunknál is megfigyelhető az az irodalomból ismert tendencia, hogy a deléciók többsége a gén ún. második töréspontjánál, a 3' véghez közel helyezkedik el (eseteink 78%-ában). Nem találtunk szignifikáns összefüggést a deléciók kiterjedése és a klinikai tünetek súlyossága között. Az összefüggés hiánya alátámasztani látszik a „frame-shift” hipotézis helyességét. Példaként említhetjük a kiterjedésében hosszabb, de „in-frame” delécióval (45-48-as exonok) rendelkező betegünk enyhe Becker fenotípusát és a rövidebb génszakaszt (43-44-es exonokat) érintő, de „frame-shift” deléciójú páciens súlyosabb, intermedier típusú myopathiáját.

A Duchenne- és Becker-izomdystrophiákban a geno- és fenotípus összehasonlító analízise prognosztikus hasznosságúnak bizonyult.

Irodalom

1. *Arahata K et al.* Preservation of the C-terminus of dystrophin molecule in the skeletal muscle from Becker muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1991;101:148-156.
2. *Baumbach LL et al.* Molecular and clinical correlation of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology* 1989;39:465.
3. *Beggs et al.* Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet* 1990;86:45.

Elektrofiziológiai vizsgálatok izom- és motoneuron-betegségekben

Mayer Péter

SZOTE, Neurológia

Az elektrofiziológiai vizsgálatok (EV) műszer- és időigényesek, de segítenek a neuromuscularis megbetegedés tüneteivel jelentkező betegeknél a diagnózis felállításában és támpontot adnak további vizsgálatok (biopszia, képalkotó eljárások) elvégzéséhez. Alapvető laboratóriumi értékek (ionok, izomenzimek) meghatározásának az EV-okat meg kell előzniük.

Különböző tünetek különböző lokalizációjú elváltozásra utalnak, ezért igen fontos, hogy a vizsgálatok indikációját kielégítő anamnézis felvétel és alapos fizikális vizsgálat előzze meg. A következő kérdésekre adhatnak választ a zárójelben megemlített, célzottan elvégzett elektrofiziológiai vizsgálatok:

1. Észlelhető-e motorosrost-károsodás a periférián (motoros vezetési sebesség vagy MCV-vizsgálat), vagy a gerincvelői gyökök magasságában (H-reflex, F-hullám), illetve centrálisan (transcranialis mágneses ingerlés)?
2. Észlelhető-e szenzorosrost-károsodás a periférián (szenzoros vezetési sebesség vagy SCV-vizsgálat), vagy centrálisan (szomatoszenzoros kiváltott válasz vagy SSEP-vizsgálat)?
3. Észlelhető-e a neuromuscularis transmisszió zavara (repetitív ingerlés, egyes rost electromyographia vagy SFEMG)?
4. Észlelhető-e, és ha igen, mely izmokban membránzavar, például myotonia, myogen vagy neurogen laesio, regeneráció (electromyographia vagy EMG)? Az EMG nem feltétlenül az elsőnek választandó EV a neuromuscularis megbetegedés tüneteivel jelentkező betegeknél.

Az izom- és motoneuron betegségek pathológiája

Vajtai István, Varga Zsuzsanna

SZOTE, Pathológiai Intézet

Az izom- és motoneuron-betegségek komplex diagnosztikai megközelítése során a pathológusra leggyakrabban a neurogén és myogén izomatropiák szövettani elkülönítése, illetve az utóbbiak nozológiai besorolásának feladata hárul.

A klinikopathológiai értékelés egyik alapvető forrása az izombiopszia során nyert információ. Korszerű funkcionális morfológiai vizsgáló eljárásokkal az érintett izom(csoport) strukturális elváltozásai mellett a sarcoplasmaticus és sarcotubularis enzimrendszerek, valamint az izomsejtmembrán fehérjefrakciói is vizsgálhatók. A fagyasztott metszetekből szokványos festési eljárásokkal előállított készítményekben a fénymikroszkopos mintázat-felismerés alapvető tájékozódási szempont. A különböző oxidoreduktív enzimrendszerek eloszlásának és aktivitásának morfológiai megjelenítése többek között a reinnervatio és a vizsgált folyamat rostspecifikus jellegének megítélését teszi lehetővé. Több enzim jellegzetes aktivitáscsökkenést mutat például tárolási betegségek olyan korai szakában, amikor a kóros metabolit jelenléte speciális festésekkel még nem detektálható.

Az izomdystrophiák elkülönítő diagnosztikájában a dystrophin génproduktum immunhisztokémiai kimutatása rutinszerűen alkalmazott eljárás. Az immunhisztokémiailag kimutatott dystrophin kvantitatív morfológiai elemzése és összehasonlítása az exonális deléciók jellegével az izomdystrophiák pathogeneziséhez vihet közelebb.

Az elektronmikroszkópos vizsgálat a különböző enzimdefektusok következtében felszaporodó metabolitok mellett a mitokondriális myopathiákat kísérő organelum elváltozásokat jeleníti meg.

Irodalom

1. *Mastaglia FL, Detchand Lord W.* Skeletal Muscle Pathology. 2nd Edition, Churchill Livingstone, 1992.
2. *Wiestler OD, Vajtai I, Wolf HK.* Pathologische Anatomie der Amyotrophen Lateralsklerose. In: Dengler-Zierz-Jerusalem: Amyotrophe Lateralsklerose. Georg Thieme Verlag, 1994.

Molekuláris genetikai diagnosztikai lehetőségek neurológiai kórképekben

Endreffy Emőke

SZOTE, Gyermekklinika

Az 1980-as években és az 1990-es évek elején ugrásszerűen megnőtt az öröklődő neurológiai betegségek molekuláris mechanizmusának megismerése, megértése, főleg a rekombináns DNS-technikák és a polimeráz láncreakció (PCR) megismerésével, alkalmazásával.

A kapcsolódáselemzés egy jellegzetes DNS-szakaszt, "markert" kapcsol össze egy-egy betegség öröklődésével. Ha sikerült egy gén izolálása, hamar megismerhetővé válik a gén által kódolt fehérje is és ezt követheti a patológiai alapok jobb megértése. A neurológiai betegségek molekuláris genetikai ismereteiről Ptöbbször összefoglaló cikk jelent meg az utóbbi időben. Gyakran megfigyelhetők geno- és fenotípus-összefüggés is, például a nem stabil trinukleotid ismétlődésnek tulajdonítható neurológiai kórképek között: Huntington chorea (4p16.3, CAG ismétlődés, normális: 9-37, kóros: 37-121), myotonia dystrophica (19q13.3, CTG ismétlődés, normális 5-37, kóros: 44-3000) esetén.

A géndeléciónak, duplikációnak, pontmutációnak tulajdonítható kórképek közül kiemelhető a Duchenne- és Becker-izomdystrophia (Xp21.2), vagy a familiáris Alzheimer-kór 1. típusa (21q21). A neurológiai betegségek molekuláris genetikai vizsgálatával lehetővé válik a molekuláris genetikai diagnosztika, bizonyos esetekben preszimptomatikus tesztelés a biokémiai markereknél pontosabb eredménnyel. Recesszív öröklődés esetén carrierek detektálhatók. Egyre több kórkép esetén kerülhet sor prénatalis diagnosztika elvégzésére is.

Korunk nagy vívmánya lesz az oki terápiát jelentő génterápia vagy géntermékterápia, remélhetőleg már a század- és ezredfordulóig, több kórkép esetén.

NEUROMUSCULARIS MEGBETEGEDÉSEK: 1996

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

A neuromuscularis megbetegedések diagnózisa és terápiája területén az elmúlt néhány év alatt előrelépés történt. Az amyotrophiás lateralsclerosis (ALS) pathomechanizmusában az excitotoxikus aminosavak (glutamát) indukálta neurodegeneráció szerepe valószínűsíthető. Klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a riluzol (preszinaptikusan a glutamát felszabadulást gátolja) kedvezően befolyásolja a betegség progresszióját¹. Az Európai Közösség 15 országa engedélyezte a riluzol amyotrophiás lateralsclerosis kezelésében történő alkalmazását. A közelmúltban ismertett klinikai adatok szerint a rekombináns humán insulin-like growth factor-1 (rhIGF-1) kismértékben (de statisztikailag szignifikáns különbséggel) kedvezően befolyásolta az amyotrophiás lateralsclerosis lefolyását. A két vizsgálatosorozat azt bizonyítja, hogy elmozdulás történt e tragikus lefolyású kórkép kezelése területén. Jelen kerekasztal célja, hogy áttekintse (1) a SZOTE Neurológia Neuromuscularis Ambulanciájának tevékenységét, (2) a neuromuscularis megbetegedések genetikája terén elért újabb eredményeket, (3) a motoneuron pusztulás lehetséges okait és pathomechanizmusát amyotrophiás lateralsclerosisban, (4) a polyneuropathiák elektrofiziológiai klasszifikációját, (5) a spinális izomatrophia problémakörét, valamint (6) néhány klinikai eset kérdését.

Irodalom

1. Bensimon G, Lacomblez V, Meininger V, and the ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzol in amyotrophic lateral sclerosis. N Eng J Med 1994;330:585-591.

A SZOTE Neurológia „Neuromuscularis Ambulanciájának” tevékenysége

Mayer Péter, Dibó György

SZOTE, Neurológia

A „Neuromuscularis Ambulancia” 1993 októbere óta működik. Feladata azon betegek részletes kivizsgálásának irányítása (elektrofiziológia, laborvizsgálatok, biopszia) és ambuláns kezelése, akiknél az általános neurológiai vizsgálatok során felmerült neuromuscularis megbetegedés gyanúja.

Az ambulancia betegforgalmáról jellemző képet ad az 1995-ös év. Ekkor összesen 173 beteget tartottunk nyilván, a megjelenések száma 469 volt. Egy beteg átlagosan 2,71-szer fordult meg az ambulancián. Heti 1x2 óra rendelési idő és évi 44 rendelési nap mellett az egy vizsgálatra jutó átlagos idő 11,2 perc volt.

Az alábbi betegség csoportokat különítettünk el (zárójelben a betegek száma és a százalékos előfordulás): izombetegségek (46; 26%), motoneuron-betegségek (13; 8%), polyneuropathiák (8; 5%), gerinc eredetű betegségek (52; 29%), rheumatológiai betegségek (15; 9%), traumás megbetegedések (12; 7%) és egyéb betegségek (5; 3%). Ezek közül kiemelendő az izombetegségek (myopathiák, dystrophiák) mellett a kompressziós neuropathiák (alagút szindrómák) magas aránya.

A neuromuscularis megbetegedések genetikája

Gárdián Gabriella, Jakab Katalin

SZOTE, Neurológia

A modern molekuláris biológiai technikák alkalmazásával két jelentős előrelépés történt. Egyrészt bővült a terápiás eszköztárunk, másrészt diagnosztikai génteszteket dolgoztak ki, amelyeket a preszimptomás és a prenatalis diagnosztikában is eredményesen alkalmazhatunk.

A motoneuron betegségek egyik csoportját képezik a **progresszív spinalis izomatropiák**, ahol a tüneteket a gerincvelői mellsőszarvi motoneuron pusztulása határozza meg. Életkor szerint klasszifikáljuk ezeket az autoszomális recesszíven öröklődő betegségeket. A genetikai eltérés az 5-ös kromoszóma q-karjához kötött. (A genetikai tesztelést a Heim Pál Gyermekkórház Neurológia Osztályán, valamint az Országos Közegészségügyi Intézetben végzik.)

- 1, Werdnig-Hoffmann-kór (infantilis spinalis izomatropia);
- 2, intermedier forma;
- 3, juvenilis, Kugelberg-Welander szindróma;
- 4, Aran-Duchenne kór;
- 5, Vulpian-Bernardt szindróma;
- 6, Monomeliás amyotrophia.

Az előző kórképeknél ritkábban fordul elő a Kennedy-betegség (spinobulbaris muscularis atrophia), amely X-kromoszóma-hoz kötötten recesszíven öröklődik, valamint az autoszomális dominánsan öröklődő familiaris amyotrophiás lateralsclerosis. Az előző betegségben a mutáció az androgén receptort kódoló génben van (CAG trinukleotid expanszió), míg az utóbbiban több lehetőséget is felvetettek, de leggyakrabban talán a superoxid-dizmutáz enzim génjében találtak pontmutációt.

Myopathiák - Az izomdystrophiák fő klinikai tünete az izomgyengeség, az izompusztulás, amelynek lokalizációja az adott kórformára jellemző.

-Duchenne-féle izomdystrophia - a delécia az X-kromoszóma p-karján található, ennek következtében dystrophin fehérje egyáltalán nem termelődik. (A mutáció kimutatását PCR-technikával a SZOTE Gyermekklinika, a DOTE Neurológia Klinikája és Klinikai Kémiai Intézete, valamint a POTE Gyermekklinika Orvosgenetikai Csoportja végzi.)

-Becker-féle izomdystrophia - jobb indulatú betegség, termelődik dystrophin, de vagy kevés, vagy a funkciója károsodott.

-Limb-girdle izomdystrophia - heterogén betegségcsoport, autoszomális dominánsan és recesszíven öröklődő formája is ismert.

-Facioscapulo-humeralis izomdystrophia - autoszomális dominánsan öröklődik.

-Dystrophia myotonica (Steinert) - disztális izomatropia, amelyhez az izmok myotoniás reakciója társul. Autoszomális dominánsan öröklődő betegség, génjét a 19-es kromoszóma q karjára lokalizálják.

A myotonia-proteinkináz génben CAG-trinukleotid repeat expanszió van, amely gátolja a gén átíródását fehérjévé. (A gén tesztelését a DOTE Neurológia Klinikáján és Klinikai Kémiai Intézetében és a SZOTE Gyermekklinikáján végzik.)

-Ocularis izomdystrophia;

- Oculopharyngealis izomdystrophia;
- Dystalis izomdystrophia;□
- Kongenitális izomdystrophia.

Myotóniák - az izomrostok ellazulási zavarával járó ioncsatorna-betegségek.

-Myotonia congenita (Thomsen) - dominánsan öröklődő betegség, a 7-es kromoszómán a Cl⁻-csatornát kódoló génben van defektus;

-Paramyotonia - a Na⁺-csatorna alfa alegységét kódoló génben van a defektus, amely a 17-es kromoszómára lokalizálódik;

-Neuromyotonia - K⁺-csatorna betegsége, amelyről egyre több közlemény állítja, hogy inkább autoimmun betegség.

Kongenitális myopathiák - proximalis izomgyengeség, a tünetek alig, vagy egyáltalán nem progresszióznak. A diagnózis felállításához izombiopszia szükséges. A morfológiai kép alapján csoportosítjuk:

- central core;
- nemalin myopathia;
- myotubular myopathia;
- fibre type disproportion;
- mitochondrial myopathia - genetikai vizsgálata PCR-technikával történik.

Leggyakoribb betegségek: Kearns-Sayre szindróma krónikus progresszív externalis ophtalmoplegia, MELAS, MERRF (Vizsgálatukat a Jahn Ferenc Kórház Neurológia és az Országos Közegészségügyi Intézet Genetikai Biológiai Laboratóriumában, valamint a SZOTE Gyermekklinikáján végzik.)

Irodalom

1. *Watson JD et al.* Molecular Biology of the Gene. London: Benjamin/Cummings, 1987.
2. *Raskó I, Downes CS.* Genes in Medicine. London: Chapman and Hall, 1995.
3. *Asbury AK et al.* Diseases of the Nervous System. London: Saunders Co., 1992.
4. *Hoffman EP.* Clinical and histopathological features of abnormalities of the dystrophin-based membrane cytoskeleton. Brain Pathology 1996;6:49-61.

A motoneuron-pusztulás lehetséges okai és pathomechanizmusa amyotrophiás lateralsclerosisban

Engelhardt József
SZOTE, Neurológia

Familiális amyotrophiás lateralsclerosisban, amely az összes amyotrophiás lateralsclerosisos betegségek 5-10%-át teszi ki, 1995 novemberéig a citoszolikus Cu/Zn szuperoxid-dizmutáz (SOD1) gén húsz féle domináns mutációját találták meg¹. A mai napig 31-féle mutációt azonosítottak különböző munkacsoportok a familiaris esetek 5-25%-ában. Vagyis a betegek nagy többségében nincs az enzim génjében kimutatható kóros eltérés. Feltételezték, hogy a mutáns gén következtében csökken a génproduktum, a SOD1 aktivitása, s a motoneuronokban felszaporodik a szuperoxid anion, s az oxidatív károsodáshoz vezet². A leggyakoribb mutáns gén egérbe való bejuttatása (transzgenikus

SOD1-mutáns egerek) az állatokban csaknem szelektív motoneuron károsodást okoz, de nem az általa kódolt enzim csökkent működése miatt. Úgy tűnik, a mutáns gén produktuma új funkciót kap, amely ma még ismeretlen mechanizmussal vezet motoneuron degenerációhoz ("gain of function" mutáció)³. Megerősíti ezt a feltételezést az, hogy a SOD1-gén teljes "kiütése" nem okoz tünetet transzgenikus egérben (Cephalon, még nem közölt eredmények). Az oxidatív stressz csökkentésére javasolt teoretikus gyógyszerelés: E-vitamin 2400 E/nap, C-vitamin 3 g/nap, béta-karotin 30000 E/die. A riluzole, gabapentin a SOD-mutáns egerek túlélését megnyújtja⁴.

Sporadikus amyotrophiás lateralsclerosisban az egyik lehetséges kórokozó tényező az excesszív glutamát felszaporodás a motoneuronok szinapszisaiban, amely NMDA- és non-NMDA-receptorokon hatva emeli az intracelluláris Ca^{2+} -szintet, degenerációt okoz. A glutamát többlet oka a glutamát transzporter csökkent működése a "szinapszisban" (synaptosomákban mutatták ki)⁵, illetve az astrogliában⁶. Ezen a patológiai eltérésen alapul a riluzole (Rilutek) FDA által elfogadott bevezetése a betegség kezelésére az Amerikai Egyesült Államokban (gátolja a glutamát felszabadulást az axonterminálból a feszültségfüggő nátriumcsatornák stabilizálásával + non-kompetitív NMDA-receptor-antagonista). Orálisan 2x50 mg/nap adása 12%-kal hosszabbítja meg a betegek életét⁷. Mellékhatásként hányinger, gyengeség, a májenzimek emelkedése fordulhat elő. A másik, azonban még csak teoretikus lehetőségként szóba jövő gyógyszer az antiepileptikumként használt gabapentin (Neurontin), amely gátolja az elágazódó láncú aminosavak transzferázát, így a glutamátszintézist is. Amyotrophiás lateralsclerosisban igazolt a hatása.

A másik lehetséges kóroki tényező a neurofilamentumok túlprodukciója, illetve hyperfoszforilációja, amely kimutatható amyotrophiás lateralsclerosisban is⁸, valamint a neurofilamentumok genetikai anyagát többszörösen hordozó transzgenikus állatokban⁹. Nincs ezen a pathomechanizmuson alapuló kezelési lehetőség.

A motoneuronokkal szemben kifejlődő autoimmunreakció szintén lehet a degeneráció oka. Gangliozidákkal (GMI), kalciumcsatornával reagáló autoantitestek mutathatók ki a betegek szérumában, de van monoklonális gammopathiát kísérő, illetve autoimmun mechanizmusú paraneopláziás motoneuron-degeneráció is. A kalciumcsatornával reagáló IgG autoantitestek kimutatott hatásai: a kalcium beáramlás a motoneuronba fokozódik, mert az akciós potenciált követően a feszültségfüggő kalciumcsatornák tovább maradnak nyitva, így a motoneuronokban kalcium halmozódik fel. A motoneuronok kalcium terhelést pufferoló kapacitása kisebb, mint más neuronoké^{10,11}. Az intracelluláris kalciumszint növekedésének hatására proteázok aktiválódnak, amelyek destruálják a sejtet. A glutamát- (excitotoxin) és acetilcholin-release fokozódik a felső, illetve az alsó motoneuronok axontermináljából. A megemelkedett szinaptikus glutamát további kalcium beáramlást indukál a sejtbe. Az intracelluláris kalcium többlet a neurofilamentumok hiperfoszforilációját okozza¹¹. Eddig egyetlen komplex immunmoduláló kezelés tűnik effektívnek a kóros folyamat befolyásolására, amelynek havi protokollja: plazmaferézis, háromnapos nagy dózisú (400 mg/kg) immunoglobulin kezelés, kis dózisú metilprednisonon, ciklofoszfamid, interferon- α és interferon- γ , oktreid (12 beteg közül négy állapota javult, hat stabilizálódott)¹².

A trophikus faktorok feltételezett hiánya nem igazolódott amyotrophiás lateralsclerosisban, mégis számos terápiás kísérletbe bevonták őket. Az alábbiakkal vannak kedvező tapasztalatok.

BDNF: agyból kivont neurotrophiás faktor (agyból vonták ki, de ma már rekombináns DNS technológiával *E. Coli*-ban állítják elő (Amgen). Az első teszteknél lassult a betegség progressziója. A Regeneron Pharmaceutical 1997-ben 1000 betegten tervezi a kipróbálást.

IGF-I, Myotrophin: inzulinszerű növekedési faktor (Cephalon Inc., and Chiron Corp.): 0,1 mg/kg/nap injekció adásával, fázis III. vizsgálatban lassult a betegség progressziója. Az FDA előtt van a forgalmazás engedélyezésére.

GDNF: gliából kivont neurotrophikus faktor (Amgen). Most kezdik a kísérleti alkalmazást (majmok MPTP okozta parkinsonizmusában hatásos a betegség megelőzésére).

CNTF: ciliaris neurotrophikus faktor (Cytotherapeutics). Genetikailag modifikált, nem humán sejtek termelik, amelyeket beültetik a gerincfolyadékba. Elkezdődött a humán kipróbálás.

Irodalom

1. Brown RH. Amyotrophic lateral sclerosis: recent insights from genetics and transgenic mice. *Cell* 1995;80:687-692.
2. Deng HX, Hentati A, Tainer JA *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase. *Science* 1993;261:1047-1051.
3. Gurney ME, Pu H, Chiu AY *et al.* Motor neuron degeneration in mice expressing a human Cu/Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 1994;264:1772-1775.
4. Gurney ME, Cutting FB, Zhai P *et al.* Benefit of Vitamin E, Riluzole, and Gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:147-157.
5. Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW. Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in ALS. *N Engl J Med* 1992;326:1464-1468.
6. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI *et al.* Selective loss of glial glutamate transporter GLT 1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1995;38:73-84.
7. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, and the ALS/Rilutek Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1994;330:585-591.
8. Sobue G, Hashizume J, Yasada T *et al.* Phosphorylated high molecular weight neurofilament protein in lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases involving ventral horn cells. *Acta Neuropathol* 1990;79:402-408.
9. Brady ST. Motor neurons and neurofilaments in sickness and health. *Cell* 1993;73:1-3.
10. Siklós L, Engelhardt J, Harati Y *et al.* Ultrastructural evidence for altered calcium in motor nerve terminals in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:203-216.
11. Engelhardt J, Siklós L, Kömüves L *et al.* Antibodies to calcium channels from ALS patients passively transferred to mice selectively increase intracellular calcium and induce ultrastructural changes in motoneurons. *Synapse* 1995;20:185-199.
12. Alonso K, Medenica R. Immunomodulation in the treatment of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: a model for autoimmune disorders. *J Natl Med Assoc* 1995;87:561-568.
13. Appel SH. A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 1981;10:599-505.

A polyneuropathiák elektrofiziológiai klasszifikációja

Dibó György

SZOTE, Neurológia

A polyneuropathiák osztályozhatók a betegség lefolyása és az etiológiai csoportok szerint. A neurológiai képből előfordulnak iránymutató jelek, azonban a lehetséges ok kiderítése hosszadalmas és beteget nem kímélő feladat. Alapvető és nem nélkülözhető segítséget ad a *Donofrio és Albers* által leírt elektrofiziológiai osztályozás¹: szenzoros és motoros elektroneuronográfia, F-válasz és elektromyográfia felhasználásával axonális, illetve myelin érintettséget lehet verifikálni a vizsgált hosszú lefutású idegek mentén. Az alábbi típusokat lehet elkülöníteni, hozzájuk rendelve az adott csoportban leggyakrabban előforduló oki tényezőket:

Egyenletesen demyelinizáló, kevert szenzomotoros forma: HMSN I, III, V, metakromázias leukodystrophia, Tangier-betegség, Cockayne-szindróma.

Szegmentálisan demyelinizáló, motoros túlsúlyú, motoros-szenzoros forma: akut gyulladásszerű, demyelinizáló polyneuropathia (Guillain-Barré-betegség) krónikus forma, multifokális demyelinizáló neuropathia állandó kondukciós blokkal, hematológiai betegségek, hypothyreosis, diphtheria, akut arzén mérgezés; gyógyszerek: amiodaron, perhexilén, magas dózisban Ara-C; lymphoma, carcinoma, AIDS, Lyme-kór, SLE, colitis ulcerosa.

Axonvesztéses, motoros túlsúlyú, motoros-szenzoros forma: akut intermittáló porphyria, axonális Guillain-Barré-szindróma, HMSN II, V, ólom-polyneuropathia, dapsone, vinkrisztin, carcinoma és lymphoma melletti paraneoplázia, hypoglykaemia/hyperinsulinaemia.

Szenzoros axonvesztéses forma: HMSN I-IV, Friedreich-ataxia, spinocerebellaris degenerációk, elsődleges biliaris cirrhosis, Cis-platinum toxicitás, carcinoma, lymphoma, Sjögren-szindróma, paraproteinaemiák, a Guillain-Barré-betegség Fischer formája, Crohn-betegség, a thaliomid és a piridoxin toxikus hatása, E-vitamin-hiány krónikus glutén-enteropathia.

Axonvesztéses, kevert szenzomotoros polyneuropathia: amyloidosis, krónikus májbetegség, táplálkozási hiánybetegségek, krónikus alkoholizmus, sarcoidosis, kötőszöveti betegségek, toxikus hatások: acrylamid, CO₂, CO, szerves foszfátok, szerves oldószerek, fém-neuropathiák, gyógyszerek, rhenytoin, kolhicin, amitriptylin, metronidazol, nitrofurantoin, chloroquin, disulfiram, NO, lithium; carcinoma, krónikus obstruktív tüdőbetegség (ventilátor polyneuropathia?), dystrophia myotonica, Lyme-betegség, AIDS, Tangier-kór, polycythaemia vera, típusos myeloma multiplex.

Kevert axonális és myelinérintett szenzomotoros polyneuropathia: □ diabetes mellitus, uraemia. Figyelemre méltó, hogy némely kórok többféle típust is létrehozhat. Fontos tudomásul venni, hogy a diabetes mellitus a lehetséges összes perifériás klinikai variánsot mutatni képes, nemcsak a szenzomotoros polyneuropathát.

Irodalom

1. *Donofrio PD, Alberts JW, AAEM Minimonograph #34. Polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. Muscle and Nerve 1990;13:889-903.*

A spinalis izomatrophia genetikai diagnosztizálásának bevezetése hazánkban

Herczegfalvi Ágnes

Heim Pál Gyermekkórház, Neurológiai Osztály, Budapest

Karcagi Veronika

OKI, Biokémiai Osztály, Budapest

Timár László

OKI, Humángenetikai és Teratológia Osztály, Budapest

A szimmetrikus izomgyengeséggel és bénulással járó fatális kimenetelű gyermekkori spinalis izomatrophia (SMA) a gerincvelői motoneuronok fokozatos pusztulása okozza. A betegség a cisztikus fibrózist követően a második leggyakoribb autoszomális recesszíven öröklődő kórkép hazánkban, előfordulási gyakorisága 1/10000 élveszületés. Három típusa különíthető el, mindhármát az 5q13 kromoszomális lókuszra térképezték, lehetővé téve ezzel az érintett családok genetikai diagnosztizálását megfelelő kapcsolt markerek felhasználásával.

1993-ban létrehoztuk a spinalis izomatrophia DNS bankját, 45 család mintáit tároljuk. A betegek diagnózisát a nemzetközi előírásoknak megfelelő, pontos klinikai kivizsgálással állítottuk fel. A spinalis izomatrophia I típusa 20 családban, II típusa 8 családban, III típusa pedig 3 családban fordult elő. Tíz esetben a diagnózis bizonytalan volt, vagy további megerősítésre vár. Négy esetben az atípusos tünetek miatt a spinalis izomatrophia betegségét ki kellett zárunk.

A családtagok a még ma sem pontosan ismert génhez legközelebb eső, informatív, 12-14 mikroszatellita DNS markerrel haplotipizáltuk. Tizenhat esetben az azóta elhunyt beteg gyermek *Guthrie-kártyáján* tárolt vércseppből kellett a DNS-analíziseket elvégezni, amelyet a radioaktív PCR-technika tett lehetővé. Tizenhárom SMA I típusú család kérésére végeztünk prénatalis vizsgálatot. Az egyik családban három terhességet is vizsgáltunk. A vizsgálatokban nyolc egészséges és hat magas betegség-rizikójú magzatot találtunk. Az utóbbi terhességeket a szülők kérésére megszakították.

A haplotípus-analízis mellett elvégeztük az újonnan publikált egyik feltételezett gén direkt mutáció analízisét is az összes családban. Homozigóta deléciót találtunk az SMN gén 7. és 8. exonjában, az SMA I 94%, az SMA II 87,5%, és az SMA III betegek 75%-ában. A bizonytalan esetek 74%-ában sikerült az SMA diagnózisát megerősíteni a deléciók kimutatásával.

Irodalom

1. *Dubuwicz V.* A colour atlas for muscle disorders in childhood. Wolfe Medical Publications Ltd, 1989.
2. *Gillam C, Brustowitz L.* The molecular and genetic basis of the spinal muscular atrophies. The Molecular and Genetic Basis of Neurological Diseases. Rosenberg RN (ed.), 1993.
3. *Herczegfalvi Á.* Új lehetőségek a gyermekkori neuromuscularis betegségek diagnosztikájában. Gyermekgyógyászat 1994;45:227-233.
4. *Melki J, Abdelhak S, Sheth P et al.* Gene for chronic proximal spinal muscular atrophies maps to chromosome 5q. Nature 1990;344:767-768.
5. *Melki J, Abdelhak S, Burlet F et al.* Prenatal prediction of Werdnig-Hoffmann disease using linked polymorphic DNA probes. J Med Genet 1992;29:171-174.

6. *Osawa M, Shoshikura K.* Werdnig-Hoffmann disease and variants. Handbook of Clinical Neurology 15(59): Disorders of the Motor System. Elsevier Science Publishers BV, 1991.
7. *Peam J.* Classification of spinal muscular atrophies. Lancet, 1980.
8. *Visser MDE, Bolhuis PA, Bart PG.* Differential diagnosis of spinal muscular atrophies and other disorders of motor neurons with infantile or juvenile onset. In: de Jong JMBV (ed.) Handbook of Clinical Neurology 15(59): Diseases of the Motor System. Elsevier Science Publishers BV, 1991.

Fatális cianokobalamin-deficiencia? (esetismertetés)

Dibó Gy., Mayer P., Tajti J., Halmai L., Bódi I., Rudas L., Vécsei L.,
SZOTE, Neurológia, Belgyógyászati Intenzív Osztály, Patológiai Intézet

A szerzők ismertetik egy 46 éves, szegedi nőbeteg négyéves kórtörténetét. Harmadik intézeti észlelésekor vetődött fel a cianokobalamin hiány lehetősége. Negyedik alkalommal történő felvételekor tetraparesis, hosszúpályatünetek és disztálisan erősödő jelleggel, hátsókötel laesiora utaló neurológiai gócjelek voltak azonosíthatók. Elektrofiziológiai vizsgálata nem mutatott opticus érintettséget, de hátsó és oldalsó kötel myelinvezetési zavart, valamint inkább myelinkárosodásra utaló szenzomotoros polyneuropathiát találtak igen gyenge motoros kompenzációs jelekkel. Rendszeres B₁₂-vitamin kezelés mellett hirtelen gépi lélegeztetést igénylő, induló respirátor-polyneuropathiára utaló akut állapot alakult ki. Az 1/5 erősségű tetraparesis mellett végzett elektrofiziológiai vizsgálat kifejezett oldalkötel érintettséget és súlyos fokú perifériás neurogen laesiot mutatott a szenzomotoros rendszerben. Ez utóbbi érdekessége, hogy már a B₁₂-vitamin kezelés előtt elektrofiziológiai úton kimutatható myelinkárosodás nem volt jelen, hanem jelentős axonalis típusú károsodásra utaló elektrofiziológiai adatokat nyertek. B₁₂-vitamin, folsav folyamatos adása mellett plazmaferézis, illetve kortikoszteroid adására is sorkerült a számba jöhető kórképek alapján, sikertelenül. A beteg az intézeti kezelés 29. napján cardiorespiratoricus elégtelenség tünetei között elhunyt.

Kórszövettani vizsgálata megerősítette a funicularis myelosis fennállását perifériásan is észlelhető demyelinizációval. Elsősorban perifériás idegekben volt észlelhető a kifejezett axonvesztés is. Egyéb idegrendszeri struktúrák nem voltak érintettek. A korábbi gasztroszkópia leletével szemben nem volt kórszövettani eltérés a gyomorban. Az eset különlegessége a lefolyása és az elektrofiziológiai kép változása. Nem sikerült egyértelműen bizonyítani a cianokobalamin hiány okát. A B₁₂-vitamin terápiás hatása nem volt tartósan meggyőző. A perifériás idegrendszerben észlelt axonalis veszteség lehetett a tartós cianokobalamin hiánynak a következménye, de felmerült az is, hogy megfeleltethető újabb betegségnek, egy súlyos, axonalis Guillain-Barré-szindrómának. A súlyosbodás kezdetekor azonnal gépi lélegeztetést is igényelt a beteg, tehát a respirátor-polyneuropathia (Critical illness polyneuropathy) fennállására is lehetett gondolni. Az utóbbi két kórképet illetően az irodalomban vita folyik, léteznek-e? Szepszis léte nem igazolódott, nem támasztotta alá a respirátor-polyneuropathiát. A beteg állapota miatt nem került sor idegbiopszia elvégzésére. Az anti-GM1-, anti-GD1 titer

meghatározása sem történt meg. Több irodalmi adat ismert, a cianokobalamin-hiány tartós fennállásakor *Waller-féle degeneráció* indul meg a demyelinizálódott területeken, és ilyenkor a B-vitamin adása már nem hoz eredményt, az axonalis károsodás képe jelenik meg. Ezt a lehetséges mechanizmust feltételezve betegünk sorsában, a pathológiai kép alapján a cianokobalamin hiányt tartjuk valószínűnek.

Irodalom

1. Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critical illness polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986;49:563-573.
2. Feasby TE. Axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle and Nerve* 1994;17:678-679.
3. Heaton EB, Savage DG, Brust JM, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspect of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991;70:229-245.
4. Leijten FSS, de Weerd AW. Critical illness polyneuropathy. A review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96:10-19.

A myasthenia gravis differenciál diagnosztikai problémái egy 41 éves beteg esetének kapcsán

Váradi Péter

SZOTE, Neurológia

A 41 éves férfibeteg panaszai hirtelen kialakuló bal oldali ptosisal kezdődtek, amelyhez később kettőslátás, nyelés- és beszédzavar társult. A tünetek szteroidra igen, viszont acetilcholinészteráz-gátlóra alig javultak. A más intézetekben, majd klinikánkon elvégzett vizsgálatok a panaszok háttérében három betegséget vetettek fel.

A korai intracranialis arteriosclerosis okozta agytörzsi laesiot támogatta, hogy MR-angiográfiás vizsgálattal a bal arteria vertebralis körülírt tágulatát mutatták ki, amely a nyúltvelőnek nekifeküdt, azonban a kissé emelkedett szérumban lipidszinteken kívül egyéb rizikófaktor nem volt.

A második körképként a sclerosis multiplex okozta agytörzsi laesio jött szóba. Erre utaltak a visszatérő, multifocalisnak imponáló tünetek, az MRI vizsgálattal a jobb oldalkamra mellett látható szoliter demyelinizációra gyanús terület, a magasabb liquor IgG-index és a szteroid hatására tapasztalt részleges remissio. Ellene szólt viszont a hosszúpályatünetek hiánya, a kimutatott demyelinizációs góc nem a tüneteknek megfelelő lokalizációban volt, és a liquor-elektroforézis oligoklonális gammopathiát nem mutatott.

A harmadik betegség a myasthenia gravis. Ennek lehetőségét támogatta, hogy a tünetek estére romlottak, szteroidra javultak, de az elektrofiziológiai vizsgálattal myastheniára jellemző decrementumok nem voltak láthatók. Az elvégzett mellkas CT vizsgálat azonban az elülső mediastinumban thymomára gyanús képletet írt le. A később elvégzett szövettani vizsgálat malignus thymomát igazolt. A beteg thymectomián, majd azt követő besugárzáson esett át. Jelenleg remissióban van.

Esetünk is felhívja a figyelmet arra, hogy az agytörzsinek tűnő tünetek mögött myasthenia gravis húzódhat meg.

Irodalom

1. Blossom G, Ernstoff R, Hollews G. Thymectomy for myasthenia gravis. Archives of Surgery 1993;128:855-862.

Wilson-kór: esettanulmány

Klivényi Péter, Vörös Erika

SZOTE, Neurológia, Radiológiai Klinika

A 20 éves beteg 1995 őszén került klinikánkra felvételre. Panaszai 1995 februárjában kezdődtek: beszéde fokozatosan galuskássá vált, majd két hét múlva nyelészavara alakult ki hypersalivatióval. Panaszai estére inkább fokozódtak. Anamnézisében jelentősebb megbetegedés nem szerepel. A családban édesapjának myocardialis infarktusa volt, egy bátyja van, aki panaszmentes. Panaszai miatt több kórházban vizsgálták myasthenia gravis irányában. Az ott elvégzett vizsgálatok (koponya MRI, thymus CT, Tensilon-próba, elektrofiziológiai vizsgálatok - velopalatalis EMG) a myasthenia gravist nem igazolták.

Neurológiai statusa felvételekor: dysartria, nasalis színezetű beszéd, hypersalivatio, dysphagia, közepesen élénk garat- és lágyszájpadreflex mellett. Mindkét oldalon pozitív palmomentalis jelen kívül egyéb neurológiai eltérés nem volt észlelhető. Laboreredményeiben enyhén emelkedett májenzimeken (seBi: 21 μmol/l, SGOT: 46 E/l, SGPT: 49 E/l, GGT: 102 E/l) kívül eltérés nem volt.

Kiegészítő elektrofiziológiai vizsgálatok: repetitív ingerlés (n. medianus, n. accessorius, n. facialis), az akusztikus válasz, a thenar, a m. orbicularis oculi, a m. orbicularis oris 3 ill. 10 Hz-es ingerlése eltérést nem mutatott. Az acetilcholinreceptor-elleni antitesttitere a normál tartományban volt. A pszichiátriai vizsgálat panaszai hátterében konverziós mechanizmust nem valószínűsített. A koponya MRI: a basalis ganglionokban szimmetrikusan T2-súlyozott felvételeken hyperdenzitás látható, amely a Wilson-kór lehetőségét vetette fel. Szemészet: mindkét oldali Kaiser-Fleischer-gyűrű jelenlétét igazolta. Hasi ultrahang: mérsékelt fokú hepatosplenomegalia volt látható. A szérum caerulaplazminsintje 6 E/l (norm.: 60-250 E/l között).

A klinikai tünetek, valamint a fenti vizsgálatok egyértelműen a Wilson-kór diagnózisát támogatják. A rézszegény diéta mellett alkalmazott D-penicillamin (3x150 mg, 3x300 mg), valamint a cink-szulfát terápia mellett a beteg klinikai tünetei nem progrediáltak.

Irodalom

1. Brewer GJ, Zuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. Medicine Baltimore, 1992;71:139-164.

Egy mitokondriális myopathiás eset ismertetése

Klivényi Péter

SZOTE, Neurológa

Boros Ágnes, Janáky Márta

SZOTE, Szemészeti Klinika

Bódi István

SZOTE, Patológia Intézet

A 22 éves férfi beteg a Szolnoki Kórház Neurológiai Osztályáról került átvételre. Tizenegy éves kora óta szemeit nem tudja mozgatni, más panasza nem volt. Anamnézisében mastoiditis miatti műtét szerepel. A családban két anyai ági unokatestvérének (zárójelentés alapján) atípusos myastheniája van, de őket nem vizsgáltuk.

Neurológiai statusa felvételekor: ophthalmoplegia externa totalis, mindkét oldali ptosis, gótikus száypad, jobb oldalon hypacusis, valamint jobb oldali palmomentalis reflexen kívül egyéb neurológiai eltérés nem volt.

Labor: az enyhén emelkedett fehérvérsejtszámon, valamint a kissé alacsonyabb LDH-értéken kívül eltérés nem volt. A laktátszint mind terhelés előtt, mind terhelés után normál tartományban volt.

Elektrofiziológiai vizsgálatok: EMG (m. deltoideus, m. abductor dig. min., m. quadriceps): nyugalmi aktivitás nem volt észlelhető. Enyhe innervációra a normális egységek mellett emelkedett amplitúdójú, polifáziás normális vagy minimálisan rövidültebb tartammal. Maximalis innervációra 2mV-ot elérő, fokozódó egységkép volt látható. Krónikus neurogén laesiora jellemző kép, myopathias elem volt. SSEP: jobb oldali centrális pályák axonális vesztesége. ENG: bal oldali n. ulnarison, mindkét oldali n. tibialis posterioron lassult vezetés. F-válasz: az alsóvégtagi idegeken proximális jellegű motoros zavar. Mágneses corticalis ingerlés: centrális pálya myelinzavarára utaló jelek mindkét oldalon. Többszörös, változatos perifériás érintettség.

Koponya MRI: kóros jelintenzitás-eltérés nem volt látható.

Fül-orr-gégészet: a jobb oldali halláscsökkenés a mastoiditis műtét következménye.

Kardiológiai vizsgálat: kissé tágabb bal pitvar, egyéb eltérés nem mutatható ki.

A beteg szemészeti vizsgálatára szürkületkor jelentkező látásromlás miatt került sor. Látásélessége mindkét szemén 1.0, látóterének 10 foknyi szükülete ptosisával magyarázható. A jobb szemfenék a maculától temporálisan pigmenthiányos góc van. A fluoreszcein angiográfiás kép só-borsszerű retinitisre utal. A jobb oldalon szubnormális elektroretinogram regisztrálható, de társuló retinitis pigmentosa nem bizonyítható.

Szövetteni vizsgálat a klinikailag nem érintett m. quadricepsből: A feldolgozott izombiopsziában az izomrostok kismértékű kaliberingadozást mutattak, úgynevezett "ragged red" rostok nem voltak jelen. Elektronmikroszkóppal a nagyobb számú normális mitokondriumok mellett megnagyobbodott, változatos alakú mitokondriumokat észleltünk, intramitokondriális inclusiók nem voltak kimutathatók. Ezen morfológiai elváltozások a klinikai adatokkal együtt támogatják a mitokondriális myopathia diagnózisát, amelyet a mitokondriális genom eltéréseinek kimutatása erősíthet meg. A beteg kórtörténete és a tünetei megfelelhetnek az 1958-ban leírt mitokondriális myopathiákhoz tartozó Kearns-Sayre szindróma inkomplett formájának.

Irodalom

1. *Kearns TP, Sayre CP.* Retinitis pigmentosa, external ophtalmoplegia and complet heart block: unusual syndrome with hystologic study in one of two cases. *Ach Ophthalmol* 1958;60:280-289.
2. *Gross Jendroska M, Schatz H, McDonald HR, Jognson RN.* Kearns-Sayre syndrome: case report and review. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:115-120.

EXTRAPYRAMIDALIS MEGBETEGEDÉSEK: 1995

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Az extrapyramidalis kórképek diagnózisa és terápiája a mindennapi neurológiai tevékenység igen lényeges kérdése. Jól ismertek azok a klinikopathológiai tanulmányok, amelyek azt igazolták, hogy Parkinson-kór miatt kezelt páciensek 24%-ánál a postmortem pathológiai vizsgálatok nem támasztották alá a klinikai diagnózist^{1,2}. A viszonylagosan magas előfordulását familiáris tremor (15-23%) a Parkinson-betegségben szenvedőknél pedig azt jelentheti, hogy a két betegség pathogenezisében közös etiológiai tényezők szerepelhetnek. A Parkinson-betegség kezelése terén komoly előrelépést jelentenek a bevezetésre kerülő újabb dopaminreceptor-agonisták, a "controlled release" készítmények, a COMT-gátlók, a "Madopar dispersible" készítmény, illetve a néhány centrumban alkalmazott foetalis transzplantáció. A nemzetközi gyakorlatban a botulinumtoxin egyre szélesebb indikációjú alkalmazása tapasztalható, amely nem korlátozódik az extrapyramidalis kórképekre. Jelen kerekasztal célja, hogy áttekintse:

- 1, a SZOTE Neurológia "Extrapyramidalis Ambulancia" tevékenységét;
- 2, a Parkinson-kór terápiáját;
- 3, a botulinumtoxin alkalmazásával szerzett tapasztalatainkat;
- 4, az adozinreceptor funkcióját Parkinson-kórban;
- 5, az oxidatív stressz szerepét az extrapyramidalis kórképek pathogenezisében;
- 6, a koponyatrauma után fellépő dystoniákat;
- 7, a parkinsonizmus immunológiai vonatkozásait.

Irodalom

1. *Rajput AH et al.* Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: A prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275.
2. *Hughes AJ et al.* Diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181.
3. *Jankovic J.* Essential Tremor and Other Movement Disorders. In: Findley LJ, Koller W (eds.) *Handbook of Tremor Disorders*. New York, Marcel Dekker, 1993.

A SZOTE Neurológia "Extrapiramidalis Ambulancia" tevékenysége

Dibó Gy., Záborszki A., Ungureán A., Prikidánovits E.

SZOTE, Neurológia

Az extrapiramidalis ambulancián gondozott betegeink diagnózis szerinti megoszlása az alábbi:

essentialis tremor:	39 fő,
idiopathiás Parkinson-beteg:	150 fő,
vascularis parkinsonizmus:	16 fő,
MSA:	6 fő,
Huntington chorea	4 fő.

Jelen munkában két kérdést érintünk: 1. Hogyan különböztethetjük meg a tremorformákat? 2. Milyen vizsgálatok elvégzése javasolt az idiopathiás Parkinson-betegségben?

Gondos és alapos fizikális vizsgálat alapján a *tremorok* differenciál diagnosztikája¹ a jelentkezés körülményei alapján kezdhető el: 1. Nyugalmi tremor (a végtagon akkor észlelhető, amikor azon nincs akaratlagos izomaktivitás), 2. Akciós tremorok családja (minden tremorforma, amely valamilyen akaratlagos izomkontrakció során jelentkezik), vagyis az alábbiak:

A) Posturalis tremor (valamely akaratlagosan fenntartott végtaghelyzetben jelentkező;

B) Kinetikus tremor (jól észlelhetővé csak valamely mozgás során válik). Ilyen az intenciós és a véghelyzeti, azaz fixációs tremor (a célirányos mozgás során a célhoz közeledve lesz egyre nagyobb amplitúdójú, vagy egyáltalán akkor észlelhető).

C) Feladatspecifikus tremor (csak a feladat végzése idején észlelhető, például az írás, hangszeres játék, óras munkavégzése során észlelt forma).

D) Izometrikus tremor (ha az akaratlagosan összehúzódó izmot valami megakadályozza abban, hogy hosszát megváltoztassa, azaz izometriás feszüléskor jön létre).

A klinikai kép más adataival együtt értékelve a lehetséges etiológiára próbálunk következtetni: 1. Fiziológiás és felerősödött fiziológiás tremor (akciós típus). 2. Parkinsonos tremor - az alábbi komponensekből: a) nyugalmi, pronációs-supinációs jellegű, b) posturalis, de pronációs-supinációs jellegű, c) nyelv-, ajak-, álkapocstremor. 3. Esszenciális tremor: az alábbi komponensekből áll: a) posturalis flexiós-extenziós jellegű, b) kinetikus jellegű, flexiós-extenziós, c) fej-, hangtremor. 4. Dystoniás tremor. 5. Neuropathiás tremor. 6. Mesencephalis-rubralis tremor. 7. Cerebellaris tremor. 8. Gyógyszer indukálta tremor. 9. Funkcionális tremor.

A legnagyobb jelentősége az esszenciális és parkinsonos tremor elkülönítésének van. Az esszenciális tremor mint entitás még mindig keresi a helyét. A betegség terápiája az életkor, a cardialis kontraindikációk mérlegelése mellett vagy Propranolol vagy Primidon, esetleg standard vagy retard Diaphyllin.

A közismert motoros és pszichomotoros tünetek mellett a *dysthymiát* érdemes megemlíteni, hiszen betegeink 50%-ánál jelentkezik. A leginkább elfogadott pathomechanizmus az oxidatív stressz elmélete. Az irodalomból jól ismert adatok alapján javasolt tesztek és vizsgálatok: klinikai értékelés: UPDRS, MMT-teszt, BDI, *Webster* önértékelő tesztek, *Schwab-England* nappali aktivitásértékelő skála; laborvizsgálatok, EKG, koponya CT, koponya MRI, szemészeti vizsgálat: visus, fundus, látótér, VEP,

ERG, PERG, kontrasztszenzitivitás-mérés; HMPAO-SPECT, n. medianus, n. tibialis SSEP, mágneses corticalis ingerlés, kognitív P300 EP, Debrisoquin hidroxiláz fenotípus meghatározása, L-DOPA szenzitivitás vizsgálat PK-Merz infúzió segítségével, esetleg Apomorphin adásával.

Irodalom

1. *Bain P.* A combined clinical and neurophysiological approach to the study of patients with tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993;69:839-844.

A Parkinson-kór terápiája

Ungureán Aurélia, Záborszki Annamária, Vécsei László

SZOTE, Neurológia

A Parkinson-kór kezelésének gyógyszeres, sebészi, fizioterápiás, pszichoterápiás és diétás lehetőségei vannak^{1,2}.

A gyógyszeres terápiában neuroprotektív és szimptomatikus szereket különböztetünk meg. Az előbbiekhöz tartozik a Jumex (deprenyl); mely MAO-B inhibitor és a betegségek progresszióját lassító hatással rendelkezik; a PK-Merz (Amantadin-szulfát), ami parciális NMDA antagonist; továbbá az E-vitamin (Tocopherol), antioxidáns parkinsonizmust befolyásoló hatása a DATATOP-vizsgálat szerint nem bizonyított.

A szimptomatikus szerek csoportjába az anticholinerg szerek (Tremaril, Kemadrin, Akineton), a dopaminagonisták (Bromocriptin, Pergolide, Lisuride, Apomorphin: direkt dopaminreceptor-izgatással fejtik ki hatásukat), végül az L-dopa szubsztituensek tartoznak (Madopar 250 mg, Madopar HBS, Sinemet 275 mg, Sinemet CR). Azt az elvet célszerű követni, hogy a beteg mindennapi aktivitását úgy biztosítsuk, hogy a Levodopa terápia minél később kerüljön bevezetésre és amennyiben bevezetésre kerül, a legalacsonyabb dózissal induljunk, és a beteg állapotától függően a legkisebb mennyiséggel emeljük. A CR-készítmény előnye az, hogy egyenletesebb vérszintet biztosít. Ezért célszerű ezen formula választása.

A szubsztitúciós kezelés korai szakaszában számolni kell a perifériás dopaminhatás jelentkezésével (hányás, hányinger, orthostasis, cardiális eltérések). Ezek kiküszöbölésére is igen nagy jelentőségűeknek látszik a catechol-o-methyltransferase (COMT) inhibitoroknak a bevezetése (Entecapon, Tolcapon).

Ismert tény, hogy 3-5 éves szubsztitúciós kezelés után komoly mellékhatásokkal kell számolni. "Tartós Levodopa adagolási szindróma" esetén a típustól függő (wearing off, peak-dose dyskinesia, on-off, bifázisos dyskinesia) terápiát egyénileg kell beállítani.

Az újonnan diagnosztizált betegek kezelésében H.-Y. I. stádium a napi aktivitást a tünetek nem befolyásolják lényegesen. A terápia: Jumex (5 mg) 2x1 tbl., PK-Merz (100 mg) 2x100 mg tbl., Parlodel (2,5 mg) 1/2 tablettánként emelkedő dózisban napi 5-10 mg, Kemadrin, Tremaril (5 mg) 3x5 mg, tremordomináns betegség esetén.

Előrehaladott Parkinson-kórban (H.-Y. IV-V. stádium) a motoros fluktuációk megjelennek tartós szubsztitúciós kezelés után.

Ennek okai :

- a) a levodopa kezelés hatékonysága csökken felszívódási zavar (protein), a gyomorürülés lassulása vagy plazmaszint-fluktuáció miatt;
- b) a receptorérzékenység megváltozik (posztoszínaptikus receptor szuperszenzitivitás).

A terápiát proteinszegény étrend, a gyomorürülés fokozása, Motilium adása jelenti (dromperidon), 3-4x10 mg étkezés előtt 15-20 perccel, max. 3x2 tbl.

A beteg standard formuláról történő átállítása CR-készítményre a reggeli legkisebb standard formula dózis fenntartása mellett történjen, a reggeli hypokinesis kivédésére. A fenti átállítás sikertelensége esetén, ha a beteg eddig dopaminagonista terápiában nem részesült, akkor ezen farmakonok bevezetése jön szóba.

Ha nem részesült MAO-B inhibitor kezelésben, a "wearing off" tüneteinek csökkentésére Jumex adható. Nem javasolt a szer adása "on-off" fluktuációban.

A sebészi kezelést az egyoldali sztereotaxiás thalamotomia és a restoratív terápia (foetalis szöveti transzplantáció) jelenti.

A fizioterápia lehet hagyományos és konduktív (*Pető-módszer*). A pszichoterápiáról és a diétáról itt nem áll módunkban részletesen beszámolni.

Irodalom

1. *Calne DB.* Treatment of Parkinson's disease. New Eng J Med 1993;329:1021-1027.
2. *Shoulson I.* Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism (DATATOP). Parkinson Study Group. Acta Neurol Scand Suppl 1989;126:171-175.

A botulinum toxin alkalmazása az extrapyramidalis rendszer megbetegedéseiben: klinikai tapasztalataink.

Tanulmányút a Göttingeni Egyetemen

Prikidánovits Emese, Dibó György

SZOTE, Neurológia

A fokális dystoniák kezelésének egészen új útját jelenti a botulinum toxin lokális injekciós alkalmazása, melynek magyarországi bevezetése *Bihari Katalin* nevéhez fűződik. Ezzel a módszerrel nem állíthatjuk helyre a jelenségek mögött álló motoros programzavart, azonban a kivitelező célizmok működésének felfüggesztésével lényegesen csökkenthető, esetleg megszüntethető a dystoniás jelenség.

A botulinum A-toxin jellegzetességei: a *Clostridium botulini* szerológiai úton jól elkülöníthető 7 toxinjának egyike, molekulásúlya 150 kD, kétláncú fehérje, nehéz- (100 kD) és könnyűláncát (50 kD) diszulfidhidak kötik össze. Aminosavsorrendje ismert. Jól izolálható, biztonságga titrálható. Hatása: az izomhasba fecskendezve a nehézlánc révén a motoros véglemhez kötődik, endocytosis révén internalizálódik. Ekkor a nehézlánc 50 kD nagyságú N-terminálisa csatornát képez, melyen keresztül a könnyűlánc a sejtplazmába juthat. A könnyűlánc mint Zn-endopeptidáz, bekerülve a plazmába, gátolja az Ach-tartalmú vesiculáknak a terminál sejthártyáival való összekapcsolódásáért felelős fehérjék egyikének proteolitikus aktivitását (az A-toxin a SNAP-25 fehérjét). Így preszinaptikusan irreverzibilisen gátolja az Ach felszabadulást a vesiculákból. Addig megszűnik a neuromuscularis transzmisszió, amíg újabb vesicula nem képződik. Az acetilcholin-receptor foetalis típusa jelenik meg az újraképződés folyamán, hasonlóan a

neuropathiás regeneratív folyamatokhoz. A létrehozott paresis erőssége a beadott toxin mennyiségétől függ. SFEMG-vizsgálatok alapján ismert, hogy a lokális beadás ellenére, főleg nagyobb dózis adása után a test bármely részére eljut a toxin. Igen ritka az immunválasz kifejlődése, de a rásegítő injekciók, a nagyobb dózis, gyakoribb injektálás segíthetik kifejlődését.

Három havonta alkalmazva a szert, eddig klinikánkon 8 torticollisban (100-200 E.), 13 blepharospasmusban (40-65 E), 5 hemifacialis spasmusban (25-40 E.), egy írásgörcsben (100 E) szenvedő beteget kezeltünk. Sikertelennek bizonyult a kezelés egy torticollisban és az írásgörcsben szenvedő betegünk esetében. Egy esetben a n. facialis száj körüli ágának paresise alakult ki, többen számoltak be fáradékonyságról. A lehetséges mellékhatások a torticollis kezelése kapcsán: nyakgyengeség, dysphonia, dysphagia, dyspnoe, nyálfolyás, lokális fájdalom, karfájdalom, kargyengeség, hányinger, fejfájás, aluszékonyság, általános gyengeség, általános izomgyengeség. A blepharospasmus kezelése kapcsán jelentkezhet diplopia, szemhéjcsüngés, lagophthalmus, szemszárazság, fejfájás, vertigo, általános gyengeség.

Irodalom

1. *Jankovic J.* Botulinum toxin in movement disorders. *Current Opinion in Neurology* 1994;7:358-366.

Az adenosin-receptor szerepe Parkinson-kórban

Málly Judit

Szent György Kórház, Székesfehérvár

Az adenosin A_{2a} -receptorok a striatumban mutathatók ki autoradiográfiás vizsgálattal¹. Az adenosin A_2 -agonista (CGS 21680) csökkenti a D2-receptor által mediált lokomotoros hatást. Az A_2 -antagonisták (theophyllin, CP 66,713) dózisfüggően fokozzák a dopa-agonisták (apomorfín, bromocriptin) hatását.

A theophyllin (nem szelektív adenosinreceptor-antagonista) önmagában és D1-, illetve D2-agonistával együtt adva a lokomotoros aktivitást fokozza a 6-OH-DA kezelt állatokon. Theophyllin adására a GABA-szint megnő a striatumban.

Parkinson-kórban az A_2 -receptorok száma nem csökken¹. 150 mg theophyllin (Theophtard) szignifikánsan csökkentette 2 hét után 15 endogén Parkinson-kórban szenvedő betegen nyílt vizsgálatban a Parkinson-kór kardinális tüneteit⁶.

Irodalom

1. *Probst A, Palacios JM.* Adenosine A_2 receptors: selective localization in the human basal ganglia and alterations with disease. *Neuroscience* 1991;42:697-706.
2. *Vellucci SV, Sirinathsinghi DJS, Richardson PJ.* Adenosine A_2 receptor regulation of apomorphine-induced turning in rats with unilateral striatal dopamine denervation. *Psychopharmacology* 1993;111:383-388.
3. *Fuxe K, Ungerstedt U.* Action of coffee and theophyllamine on supersensitive dopamine receptors: considerable enhancement of receptor response to treatment with dopa and dopamine receptor agonists. *Medical Biology* 1974;52:48-54.

4. Jiang H, Jackson-Lewis V, Muthane U et al. Adenosine receptor antagonists potentiate dopamine receptor agonist-induced rotational behavior in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain Res* 1993;613:347-351.
5. Ferré S, O'Connor WT, Fuxe K, Ungerstedt U. The striatopallidal neuron: a main locus for adenosine-dopamine interactions in the brain. *J Neurosci* 1993;13:5402-5406.
6. Málly J, Stone TW. The effect of theophylline on Parkinsonian symptoms. *J Pharm Pharmacol* 1994;46:515-517.

Mitokondriális funkció és glutathionszint-változás neurodegeneratív kórképekben (extrapyramidalis megbetegedések)

Benedek Krisztina

SZOTE, Neurológia

Azokat a bizonyítékokat foglaltuk össze, amelyek az oxidációs biokémiai reakciók toxikus melléktermékeinek pathogenetikai szerepét vetik fel különböző basalis ganglionok diszfunkciójával járó neurodegeneratív betegségek kialakulásában. A szabadgyökök képződésének celluláris mechanizmusa elsősorban a mitokondriális légzési lánc károsodásával és a sejtek ionizált kalciumszintjének megnövekedésével kapcsolatos. Ugyanakkor a sejteknek van védelmi rendszere is, melynek segítségével elsősorban a glutathion-peroxidáz, superoxid-dizmutáz és kataláz enzimek a szabadgyököket redukálják és vízzé alakítják.

Idiopathiás Parkinson-kórban szenvedő betegek agyának postmortem hisztológiai vizsgálatával a substantia nigra sejteiben nagymértékű sejtpusztulást találtak. A substantia nigra biokémiai analizisével magasabb összvas, alacsonyabb feritinszintet, fokozott lipidoxidációt és a mitokondriális légzési lánc komplex-I enzimének csökkent aktivitását igazolták. Ezeket az elváltozásokat összefüggésbe lehet hozni oxidatív stresszel.

Parkinson-kórban a fent említett mechanizmuson kívül a dopamin turnover megnövekedése is kapcsolatban állhat a fokozott oxidatív stresszel és a fokozott hidrogén-peroxid-képződéssel. Ennek következménye lehet, hogy Parkinson-kóros betegek substantia nigrájában szignifikánsan csökken a redukált glutathion szintje, míg a többi basalis ganglionok diszfunkciójával járó neurodegeneratív betegségben nem.

Fentiek alapján új elvek merülhetnek fel a Parkinson-kór pathogenezisében és terápiájában.

Irodalom

1. Kish SJ, Morito C, Hornykiewicz O. Glutathione peroxidase activity in Parkinson's disease brain. *Neurosci Lett* 1985;58:343-346.
2. Perry TL, Godin DV, Hansen S. Parkinson's disease: A disorder due to nigral glutathione deficiency? *Neurosci Lett* 1982;33:305-310.
3. Spina MB, Cohen G. Dopamine turnover and glutathione oxidation: Implications for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:1398-1400.

Koponyatrauma után fellépő dystonia (folyóirat-referálás)

Kása Katalin

SZOTE, Neurológia

A dystonia állandósult mozgás vagy kóros testtartás, mely extrapyramidalis (vagy más) eredet következtében jön létre, és melyet az egyik vagy másik végtag (törzs) rigid, kényszerű és csavarodó jellegű mozgása jellemez. *Lee és munkatársai* 10 olyan saját dystoniás esetet elemeznek, melyek fejtrauma után alakultak ki és összehasonlítják 19 irodalomban közölt esettel^{2,3}.

Csak azokat az eseteket dolgozták fel, ahol bizonyítékot találtak agyi traumára, és amelyekben CT és MRI alkalmazásával a laesiokat igazolták. Azokat a betegeket, akiknél az anamnézis szerint születéskor bekövetkező agyi traumára lehetett gondolni, kizárták az elemzésből. Így 133 koponyatraumából 10 esetet dolgoztak fel, akiknél szimptomás dystonia jelent meg. Ugyancsak kizárták azokat a betegeket, akiknél primér generalizált dystoniát vagy pszichogén dystoniát találtak. A többségében legalább 3 hétig tartó kómát követően kialakult dystonia egy kivételtől eltekintve súlyosbodott hemisegmentális, multifokális, illetve generalizált formában. A dystonia kezdete után jelentkező neurológiai abnormalitások: Facialis paresis, hemiparesis, fokozott inreflexek az érintett oldalon. Csak egy betegnél jelentkezett szenzoros elváltozás és kognitív működési zavar. A kisgyermeki funkciók normálisak voltak.

A CT és MRI vizsgálati adatok szerint a laesiok anatómiai lokalizációja a putamen-pallidum-thalamus neuron körben volt. Ami a kezelést illeti, egy esetben észlelték jó eredményt clonazepam adásra, egy másik betegnél kisfokú javulást trihexyphenidyl terápiára. A többi próbálkozásnál értékelhető változás nem jelentkezett (Propranolol, Tetrabenazin, Clonazepam, Baclofen, Carbidopa/levodopa, Carbamazepin).

Irodalom

1. *Lee MS et al.* Dystonia after head trauma. *Neurology* 1994;44:1374-78.
2. *Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD.* The relationship between trauma and idiopathic torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:713-717.
3. *Mauro AJ, Fahn S, Russman B.* Hemidystonia following "minor" head trauma (abstract). *Ann Neurol* 1980;8:108.

A Parkinson-szindróma immunológiai vonatkozásai

Bokor Magdolna

Fővárosi Önkormányzat Nyíró Gyula Kórház, Neurológia Osztály, Budapest

A Parkinson-szindróma (PS) etiológiai oka a szerteágazó kutatások ellenére mindmáig ismeretlen. Jelenleg a fokozott oxidatív stressz, az excitátoros aminosavak és a mitokondriális DNS károsodás szerepe, ezek egymással való összefüggése áll a kutatások előterében. Az immunrendszer területén is több eltérést mutattak ki. A sejtpusztulással járó betegségekben különösen felmerül a nem specifikus immunreakciók szerepe, hiszen e reakciók során a célsejtek minden előzetes immunizálás nélkül pusztulnak el. A

killersejtek (K-sejtek) közvetítette ADCC-reakció², vagyis az ellenanyagfüggő sejt-citotoxicitás során a K-sejt minden olyan célsejtet elpusztíthat, amelyhez specifikus ellenanyag kötődik. Előfordulhat, hogy a károsodott substantia nigra (SN) ellen antitestek képződnek, de az is lehet, hogy bizonyos struktúrák ellen képződött ellenanyagok szerkezeti hasonlóság folytán keresztreakciót mutatnak a substantia nigra sejtjeivel.

Emiatt vizsgáltuk meg 48 PS-ban szenvedő beteg K-sejt aktivitását. A vizsgálatokat *Garam-Bakács* által kifejlesztett citotoxikus kapacitás-teszttel végeztük. A beteg eredményeit korban megfelelő 74 egészséges kontroll adataival hasonlítottuk össze. Az eredmények értékelése során azt kaptuk, hogy a 60 év alatti, a Hoehn-Yahr-skála szerint enyhe esetek (I.-III. stádium) citotoxikus kapacitása szignifikánsan alacsonyabb volt a 60 év alatti kontrollénál; a súlyosabb esetek (IV.-V. stádium) citotoxikus kapacitása pedig szignifikánsan magasabb volt az enyhébb esetek kapacitásához képest. Az eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy a súlyosabb eseteknél észlelt magasabb killersejt-aktivitás a károsodott sejtek ellen beindult ADCC-reakciót jelezheti. Ez a hipotézis további kutatások alapja lehet.

Irodalom

1. Appel SH, Wei-Dong L, Tajti J et al. Nigral damage and dopaminergic hypofunction in mesencephalon-immunized guinea pigs. *Ann Neurol* 1992;32:494-501.
2. Bokor M, Faragó A, Garam T et al. Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC) in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1993;115:47-50.
3. Fiszer U, Mix E, Fredrikson S et al. $\gamma\delta^+$ T cells are increased in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1994;121:3-45.
4. Fiszer U, Mix E, Fredrikson S et al. Parkinson's disease and immunological abnormalities: Increase of HLA-DR expression on monocytes in cerebrospinal fluid and of CD4SRO* T cells in peripheral blood. *Acta Neurol Scand* 1994;90:160-166.

EXTRAPYRAMIDALIS MEGBETEGEDÉSEK: 1996

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

A jelen kerekasztal-konferencia célja az, hogy az extrapyramidalis megbetegedések néhány differenciáldiagnosztikai problémáját videoanyaggal bemutassa. A kérdés komplexitását jól demonstrálja *Fornádi* tanár úr közelmúltban az Ideggyógyászati Szemlében megjelent igen kitűnő összefoglalója. (*Clin Neurosci/Ideggy Szle* 1996;49:5-23). A kerekasztal során megbeszélésre kerülnek 1. a differenciáldiagnosztikai lehetőségek a motorium funkciózavaraiiban, 2. az opsoclonus-myoclonus szindróma, 3. a bizmutmérgezés okozta subacut progresszív encephalopathia, 4. a komplex dystonia, 5. a Huntington chorea, 6. a corticobasalis ganglion-degeneratio néhány klinikai tünete.

Differenciáldiagnosztikai lehetőségek a motorium funkciózavaraiban

Dibó György

SZOTE, Neurológia

A célszerű, világos anamnézis és a gondos fizikális vizsgálat teszi lehetővé, hogy felismerjük, a motorium melyik részében feltételezhető a funkciózavar: a felső vagy első motoneuronban (cortico-, bulbo-, vestibulo-, reticulo-, tecto-, rubro-, coeruleo-, raphespinalis, corticobulbaris pályák területén), a supplementer motoros area segítségével kapcsolódó szervoelemekben (cerebellumban, basalis ganglionok területén), alsó vagy második motoneuronban, a neuromuscularis szinapszisban vagy a harántcsikolt célizomban.

Az inspekció kiterjesztéseként jól használható a videorögzítés. A műszeres vizsgálatok közül igen fontosak a modern elektrofiziológiai módszerek a funkcionális zavarok pontos leírásához, a szubklinikus elváltozások felderítéséhez, a modern képalkotók a lehetséges elváltozások láttatásához. Kórszövettani tudományos feldolgozások szerint a fenti diagnosztikai eszköztár igénybe nem vétele helytelen diagnózisokhoz vezethet, például Parkinson-szindrómában.

Nagy jelentőségük van a biopsziás hisztológiai vizsgálatoknak és számtalan, diagnózisirány-specifikus laboratóriumi mérésnek. Az elektrofiziológiai vizsgálatok közül említésre méltó a mágneses kortikális és foraminális-plexus ingerlés, a hosszú latenciájú nyújtási reflex, a motoros vezetési sebesség, F-válasz, H-válasz mérése, repetitív ingerlés, az egyes rost-EMG, az EMG, a nystagmographia, a légzésfunkciós vizsgálat. A képalkotó eljárások közül hazánkban elérhető a CT és MRI, egyes helyeken a HMPAO-SPECT és egy helyen a PET vizsgálat. Az irodalmi ismereteink alapján igen jelentős a MR-spektroszkópia, a funkcionális MR-vizsgálat a központi idegrendszeri motoros funkciózavarok felismerésében. Receptorspecifikus kötések révén SPECT és PET vizsgálatok végezhetők. A PET szintén alkalmas funkcionális vizsgálatokra is. Az egyes körképek végső diagnózisához a motoros rendszerben elvégzett differenciáldiagnosztikai tevékenység mellett szükséges más rendszerekben észlelt tünetekkel való egyeztetés, a körlefolysis ismerete.

Opsoclonus-myoclonus szindróma

Dibó György

SZOTE, Neurológia

A Videoklinika demonstrációs anyagán keresztül került bemutatásra *Caviness és munkatársai* két esete. Hasonló korú férfi- és nőbetegben tumor felismerése során felnőttkori opsoclonus-myoclonus szindróma jelentkezett. Az opsoclonus akarattól független, ismétlődő, gyors, konjugált saccadicus szemmozgás, bármely irányban ún. intersaccadicus időtartam megtartása nélkül. A nőbeteg esetében tumorgátló kezelés után szenzomotoros neuronopathia társaságában jelentkezett a kép. Figyelemre méltó a negatív koponya CT. A Purkinje-sejt elleni antitesttiter alacsony volt.

Áttekintve az irodalmat megállapítható, hogy az opsoclonus és a myoclonus a leggyakoribb tünet, míg az ataxia lehet hasonlóan gyakori, de szinte lehetetlen felismerni.

Tremor, járászavar, dysarthria, mentális hanyatlás kapcsolódhat a fentiekhez. A tünetek gyorsan fejlődnek ki. A liquor rendszerint negatív.

E szindróma észlelésekor neoplasma, vírusinfekció, sarcoidosis, stroke, MS, trauma állhat a háttérben. Amitriptylin, haloperidol, lítium, fenitoin, diazepam, kokain, thallium tartós szedése is okozhat ilyet. Feltételezések szerint az opsoclonus agytörzsi funkciózavar, a pons tegmentalis részében lévő ún. szünetvezérlő sejtek nem képesek megfelelő gátló hatást kifejteni a szemmozgást végeztető "burst" neuronokra. Az első két etiológiai tényező miatt feltételezik az immunfarmakológiai érintettséget. A tumor eltávolítása és a különböző immunoterápiák alkalmazása lehet hatékony terápiás eszköz.

Irodalom

1. Caviness JN, Forsyth PA, Layton DD, McPhee TJ. The movement disorder of adult opsoclonus. *Movement Disorders* 1995;10:22-27.
2. Pranzatelli MR. The immunopharmacology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:1-47.

Bizmutmérgezés okozta szubakut progresszív encephalopathia

Záborszki Annamária

SZOTE, Neurológia

Különféle gastrointestinalis panaszokban kiterjedten használatosak a bizmutkészítmények antacid szerként adstringens hatásuk miatt. Magyarországon bizmut-subnitrát, bizmut-subgallat, bizmut-subsalicilát és bizmut-oxidátum van forgalomban.

A bizmut féléletideje viszonylag hosszú, 20-30 nap. A vesében, tüdőben, májban, a lépben, az agyban, az izmokban raktározódik. Évekig tartó folyamatos szedésük esetén idegrendszeri tünetek jelenhetnek meg.

A bizmutmérgezés pathomechanizmusa nem ismert. Szubakut progresszív encephalopathiát okozhat. Típusos tünetei: konfúzió, memóriazavar, delírium, psychosis, depresszió, ataxia, tremor, multifocalis myoclonusok, görcsök. A tünetek reverzibilisek, a bizmutbevitel megszűnését követően hetekkel rendeződnek. 1973 és 1977 között több mint 1000 esetet közöltek Ausztráliában és Franciaországban.

Mivel ezek a szerek recept nélkül kaphatók, könnyen hozzáférhetők, tartós használatuk esetén gondolni kell a toxicitás lehetőségére is.

Irodalom

1. Cordon MF, Abrams PI, Rubin DB, Barr WB, Correa DD. Bismuth subsalicylate toxicity as a cause of prolonged encephalopathy with myoclonus. *Movement Disorders* 1995;2:220-222.
2. Jungreis AC, Schaumburg HH. Encephalopathy from abuse of bismuth subsalicylate (Pepto-Bismol). *Neurology* 1993;43:1265.

Komplex dystonia

Dibó György

SZOTE, Neurológia

Irodalmi ismereteink alapján másodlagos dystonia alakulhat ki primer és metasztatikus tumor, anoxiás ischaemiás károsodás, agyi trauma, gyógyszeresedés következtében, ha a károsodás a basalis ganglionokat, elsősorban a n. lentiformist érinti. Tudatzavart létrehozó haemorrhagiás shock és barbiturát-benzodiazepin intoxikáció talaján relatíve rövid latenciával induló és 5 év alatt kifejlődő szegmentális dystoniától szenvedő egyik betegünk esetét ismertetjük. A klinikai képet a felső végtag, a nyak, a fej dystóniája uralja, azonban az írás és a beszéd tartalmaz Parkinson-szindrómában észlelhető elemeket is (súlyos mikrográfia, pallolália, halk, szaggatott beszéd, rigor, mozgásfelgyorsulás). A pallolália néha szinkronizálódott az opsocloniform szemmozgással és az ahhoz kapcsolódó pislogással, valamint a jobb trapesius izom feszülésével. A korai szakasz felső motoneuron érintettségéből a bal oldali centrális facialis paresis maradt meg. A klinikai kép leírását nyelvészeti kivizsgálás és videorögzítés segítségével sikerült pontosabbá tenni. A beteg utolsó két észlelése során sikerült MRI vizsgálatokkal prezentálni a központi idegrendszeri laesioikat: közepes fokú atrophíát, mindkét nucleus lentiformis területén, bal oldali túlsúllyal, a jobb oldalon a kisagyi hemispheriumban 1,5 cm-es, a bal oldali kisagyi hemispheriumban sávszerűen, a bal oldali pedunculusban T2 jelintenzív gócot, valamint a bal oldali n. caudatus fejének pusztulását HMPAO-SPECT vizsgálatakor supratentoriális atrophia és bal oldali fronto-parietalis hypoperfusio látszott. Funkcionális vizsgálatainak során a mágneses kortikális ingerlés igazolta a bal oldali corticospinalis pálya myelinkárosodásos laesioját, a szomatosenzoros kiváltottválasz vizsgálat pedig a bal oldali centrális szenzoros pálya axonvesztéses károsodását.

Az eset szépen demonstrálja, hogy a szekunder dystoniák sokszor komplex klinikai képet takarnak, ahol a klinikai tünettan többféle anatómiai elem vagy rendszer károsodására utal. A jobb tünetfelismeréshez nyújthat segítséget a videofeldolgozás és a képalkotók mellett a modern funkcionális diagnosztikai eszközök alkalmazása.

Huntington-chorea

Ungureán Aurélia

SZOTE, Neurológia

A Huntington-kór autoszomális domináns öröklődésmenetű, neurodegeneratív megbetegedés, melyet choreiform mozgászavar, demencia és más pszichopathológiai tünetek jellemeznek. A betegségre jellemző neuropathológiai elváltozás a nucleus caudatus atrophíája és a neuronvesztés a striatumban. A szelektív neuronpusztulás pathomechanizmusa ismeretlen. Az NMDA-receptor által mediált excitotoxikus mechanizmus szerepet játszhat a neurondegenerációban.

A Huntington-kór kialakulásáért felelős gén defektusa a 4p16.3 lókuszon jön létre. A génben instabil CAG-trinukleotid ismétlődést találtak. A CAG-ismétlődések száma és a betegség jelentkezésének időpontja között egyenes arányú az összefüggés. A gén a huntingtin proteint kódolja, melynek funkciója ismeretlen. Az utóbbi hónapok kutatási

eredményei alapján feltételezhető, hogy a kóros huntingtin fehérje poliglutamin szakaszával más proteinekhez kapcsolódik, melyek apoptosist indukálnak. Ezt a hipotézist támogatja az a tény is, hogy felfedeztek HAP-1-proteint, mely a mutáns huntingtinhez kötődik. Annál erősebb a két protein közötti kötődés, minél hosszabb a poliglutamin szakasz. A Huntington-kór előfordulása 1:10000 a nyugat-európai populációban.

A Tourettismus szintén ritkán előforduló, autoszomális domináns öröklődésmenetű extrapyramidális kórkép. A géndefektust a 18q22.1 lókusza lokalizálták. Klinikai tünetei a hyperkinesis, a tick, az arcgrimasz, a hangadással járó tick és a kognitív funkciózavar. A tünetek hátterében a basalis ganglionok dopamin-túlműködése áll. A kognitív deficit, amely Tourett-szindrómában és Huntington-betegségben szintén előfordul, valószínűleg a basalis ganglionok és frontális lebeny közötti pályák funkciózavarából adódik.

Irodalom

1. *Huntington's Disease Collaborative Research Group.* A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971-983.
2. *Housman D.* Gain of glutamines, gain of function? *Nat Genet* 1995;10:3-5.
3. *Jennings Ch.* How trinucleotide repeats may function? *Nature* 1995;378:127.
4. *Li XJ, Li SH, Sharp AH, Nucifora FC, Schilling C, Lanahan A, Worley P, Snyder-SH, Ross CA.* A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology. *Nature* 1995;378:398-40.

Neglect-szindróma

Dibó György

SZOTE, Neurológia

A féloldali testsémazavarok (szomatognosiák) a szubdomináns félteke funkciózavarából eredően szenzoros figyelmetlenség (neglect) vagy motoros elhanyagolás valamilyen formájában öltenek testet. Hemiszenzoros neglect, alioesztézia, extinkció, hemisomatognosia, anosognosia, identifikációs agnosia, egyoldali visualis téragnosia, valamint hemiakinesis lehetséges. Ilyen tünetek gyakran észlelhetők szubdomináns oldalt érő cerebrovascularis történések során.

A Videoklinika képanyaga segítségével egy 67 éves, jobbkezes férfi kórtörténetéből mutatjuk be a klinikai tüneteket. Betegsége kezdetben egy bal testfél érintő Parkinson-plusz szindrómára emlékeztetett felfelé tekintési bénulással, depresszióval és mentális hanyatlással. Betegsége nem reagált L-DOPA adására. Koponya MRI vizsgálatkor kamraátmérő-növekedés, a kortikális sulcusok mélyülése, a putamenben egy-egy vékony, csökkent jelintenzitású csík volt látható. A klinikai kép súlyosbodásával a bal oldali testfél szenzomotoros, a bal oldali látótér visualis elhanyagolása nyilvánvalóvá vált. Ehhez bal kéz apraxia is társult. Az egészséges jobb kéz innerválására szegényes tükörképmozgások voltak a bal kézben. A beteg állapotának további progressziója során akinesis, súlyos rigor, dysphagia jelentkezett, mely

aspirációs pneumónián keresztül a beteg elvesztéséhez vezetett. A szövettani vizsgálatok alátámasztották a klinikai diagnózist, a corticobasalis ganglion-degenerációt.

Irodalom

1. *Rey GJ, Tomer R, Levin BE, Sanchez-Ramos J, Bowen B, Brucc H.* Psychiatric symptoms, atypical demencia, and left visual field inattention in corticobasal ganglionic degeneration. *Movement Disorders* 1995;10:106-110.
2. *Fornádi F.* A Parkinson-szindróma differenciáldiagnosztikája. *Clin Neurosci /Ideggy Szle* 1996;49:5-23.

EXTRAPYRAMIDALIS MEGBETEGDÉSEK: 1996

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Az újabb kísérletes és klinikai adatok jelentősen hozzájárultak az extrapyramidalis kórképek terápiájának fejlődéséhez. A tocopherollal végzett korábbi klinikai vizsgálatok eredményét merőben új megvilágításba helyezi az a tény, hogy az alpha-tocopherol valószínűleg nem jut át a vér-agy gáton¹. Az NMDA-antagonista hatású és dopamin felvételt gátló amantadin kedvező hatásáról számoltak be ismételtlen a közelmúltban². Randomizált vizsgálatok szükségesek tehát a klinikai effektus mértékének tisztázásához. Kisebb betegcsoporton tanulmányozták a sublingualis apomorphin adását a Parkinson-betegségben. Az adatok alapján az „off” periódus kezelésében az apomorphin alternatív terápiának kínálkozik³. A levodopa indukálta dyskinesia propranolol alkalmazását követően javult⁴. Bebizonyosodott, hogy a cabergolin (viszonylag specifikus D2-receptor-agonista, bromocriptinnel összehasonlítva) ígéretes farmakon a motoros fluktuáció kezelésében⁵, valamint effektív adjuváns lehetőség a levodopa mellett⁶. Az olanapin pedig egy jól tolerálható és hatásos kezelési stratégia a farmakon indukálta pszichózis terápiájában. Jelen kerekasztal során megbeszélésre kerül a SZOTE Neurológia "Extrapyramidalis Ambulancia" tevékenysége; a vegetatív változások és kezelésük Parkinson-kórban; a neuroprotekción alternatívái a parkinsonismus kezelésében; a neuroleptikumok indukálta extrapyramidalis szindrómák; és a familiaris dystonia tremorral és myoclonussal szövődő esetének ismertetése.

Irodalom

1. *Pappert EJ et al.* Alpha-tocopherol in the ventricular cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients: Dose-response study and correlations with plasma levels. *Neurology* 1996;47:1037-1042.
2. *Uitti RJ et al.* Amantadiné treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:1551-1556.
3. *van Laar T et al.* A new sublingual formulation of apomorphine in the treatment of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1996;11:633-638.
4. *Carpentier AF et al.* Improvement of levodopa-induced dyskinesia by propranolol in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:1548-1551.

5. *Inzelber R et al.* Double-blind comparison of cabergoline and bromocriptine in Parkinson's disease patients with motor fluctuation. *Neurology* 1996;47:785-788.
6. *Hutton JT et al.* Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:1062-1065.
7. *Wolters EC et al.* Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47:1085-1087.

A SZOTE Neurológia "Extrapyramidalis Ambulancia" tevékenysége (diagnosztikai és terápiás elvek)

Dibó György

SZOTE, Neurológia

A címben megadott ambulancián legnagyobb számban Parkinson-szindrómás betegeket észleltünk az elmúlt években. A Parkinson-szindróma klinikai felismerése az első lépés a diagnosztikus protokollban. Kórbonctani adatok szerint a klinikai diagnózis sokszor téves, tehát klinikai szempontból a lehető leghamarabb differenciálni kell az idiopathiás Parkinson-betegség, a pseudoparkinsonizmus fajták (pl. essentialis tremor) és a szekunder Parkinson-szindróma család között. Ez néha lehetséges, néha nem. Különösen fontos a kórlefolyás során figyelni arra, hogy nem multiszisztémás atrophia zajlik-e. Természetesen ebben a második differenciál diagnosztikai lépcsőben az idő előrehaladtával társuló betegségek is nehézséget okoznak. A multiszisztémás atrophia egyes formáinak egyedi klinikai tüneteit nem említve, a közös jellegzetességek az alábbiak lehetnek: syncope illetve - orthostasis, alvási apnoe szindróma, különböző tremorformák, posturalis instabilitás, cervicalis dystonia, cerebellaris jelek megjelenése a betegség kezdetén. Ha levodopát kap a beteg, vagy nem, vagy rosszul reagál rá. Ha van válasz és kapja a szert, akkor hamar orofacialis vagy ha előtte nem volt, cervicalis dystonia fejlődik ki. Temporoparietális funkcióromlás általában nem alakul ki. Essentialis tremor betegségre akkor gondolhatunk, ha neurológiai gócjelekben szegény képet látunk, melyet a fixációs vagy intenciós kéztremor, fejtremor, vocalis tremor, illetve posturalis, flexiós-extenziós kéztremor jellemez. Ide tartoznak a feladathoz kötött tremorformák is. A klinikai vizsgálatokat irodalmi adatok alapján jól segíthetik a képalkotó eljárások: a koponya MRI vizsgálat, akár különleges szekvenciák használatával is. További segítséget nyújthat az MR-spektroszkópia. Kiegészítő vizsgálatként szóba jön a HMPAO-SPECT, ahol a perfúzió striatum/cortex értéke fontos. Az IBZM-SPECT segítségével a D2-receptor foglaltságát lehet vizsgálni, igen jó a multiszisztémás atrophia felismerésében. A dopamin anyagszere vizsgálata PET segítségével lehetséges: Reclopride, F-L-DOPA, valamint a terület általános metabolikus adatainak összevetésével (F-deoxyglucose-PET). Dinamikus FDG-PET segítségével a cerebellaris dysfunctio is leleplezhető. A dopamin hiány funkcionális kimutatása az egyes humán dopaminerg pályák vizsgálatából áll. Ezek között a leginkább elfogadott a szemészeti vizsgálat: kontrasztszenzitivitás-, mintaváltásos elektroretinographiás, vizuális kiváltott válasz vizsgálat. A tubero-infundibularis funkció tesztjei inkább a későbbi szakaszban jeleznek. Az alvásvizsgálat mutathat eltérést, de ez kevésbé specifikus. A mesocorticalis dysfunctio eltéréseire utalhat az auditoros, illetve vizuális P300 kiváltott válasz változása. A vegetatívum érintettségének kimutatása

cardiovascularis tesztek segítségével, az orthostasis vizsgálatával lehetséges. Az állapot levodopa reaktibilitásának vizsgálata apomorphin-amantadin teszt segítségével lehetséges. A supplementer motoros area megváltozott működésére utal a corticalis mágneses ingerlés silent periódusának mérése, illetve a frontális N30 viselkedése a szomatoszenzoros kiváltott válasz-vizsgálatokban. Az egyes vizsgálatok önmagukban nem adnak elég támaszt a diagnózishoz, de mindegyiküket elvégezve lényeges összinformációt nyújtanak. Az idiopathiás Parkinson-betegség kezelésében a protektív szerek alkalmazása nem vethető el, bár nagyon nehéz hatásosságukat egyértelműen bizonyítani. A szubsztitúciós kezelés lassú felszívódású levodopa + DOPA-decarboxylase-inhibitor és a közeli jövőben catechol-O-methyltransferase-inhibitor adásával, vagy posztzinaptikusan direkt ható szerekkel - bromocriptin, pergolide, lisuride, cabergoline, ropinirole - kísérhető meg. A betegség lefolyása során további kezelési nehézséget okoz a csúcsdózis-dyskinesis, a „wearing off”, illetve az „on-off” jelenség. A betegség előrehaladtával krízisállapotok is jelentkezhetnek, amelyeknek megoldása általában intézeti feladat.

Autonóm idegrendszeri zavarok és kezelésük Parkinson-kórban

Tárczy Miklós

SOTE, Neurológiai Klinika, Budapest

A Parkinson-kórt gyakran kísérik autonóm idegrendszeri eltérések, amelyek a kezelés során sokszor háttérben maradnak, jóllehet a betegek panaszainak jelentős részét képezik. Gyakori autonóm idegrendszeri panaszok: obstipáció és defaecatio, urgens-frekvens vizeletürítés nocturiával, vagy vizeletretenció; orthostaticus hypotensio, hypothermia rossz melegtűréssel; spontán fájdalom és dysaesthesia; szexuális zavarok; hypersalivatio; seborrhoea.

Az előadás ezek pathomechanizmusát és kezelési lehetőségeit tárgyalja és felhívja a figyelmet arra, hogy a zavarok diagnózisában többnyire szükségtelen a Parkinson-kórtól független megbetegedést keresni.

Neuroprotektív kezelés lehetőségei Parkinson-kórban

Takáts Annamária

SOTE, Neurológiai Klinika, Budapest

Parkinson-kórban a tüneti kezelés mellett a neuroprotektív kezelésnek egyre nagyobb a jelentősége. A neuroprotektív kezelés a substantia nigra idegsejtjeit védi az oxidatív stresszel szemben, illetve a kialakuló toxikus szabadgyökök káros hatásától. Így elvben mérsékelhető a degeneratív sejtpusztulás, valamint lassítható a klinikai progresszió is. A neuroprotektív kezelés gondolata az "MPTP story"-nak köszönhető. Ennek lényege, hogy a pretokinnak tekinthető MPTP-ből MAO-B enzim segítségével alakul ki két lépésben a toxikus MPP⁺. A MAO-B gátlás tehát a toxikus ágensek képződését fékezi, azaz védi a substantia nigra sejtjeit. A selegilin MAO-B-gátlással összefüggő neuroprotektív hatását több vizsgálatban figyelték, az eredmények

értelmezése azonban ellentmondó. Annak mindenképpen jelentősége van, hogy selegilin kezelés mellett később igényli a beteg a levodopa terápiát. Vitatható, hogy a DATATOP vizsgálatban tüneti vagy neuroprotektív hatást értékeltek-e¹.

Ismertek olyan adatok, amelyek szerint selegilin esetében nem vagy nem kizárólag a MAO-B gátlásnak, hanem más tényezőnek van neuroprotektív hatása, elsősorban trophikus mechanizmusok aktiválásával védi a sérült neuronokat².

A glutamát neurotoxikus hatása Parkinson-kórban az elmúlt évtizedben vált ismertté. Az excitotoxinnak tekinthető aminosav ionotrop és/vagy metabotrop úton változtatja meg a sejtbe jutó Na^+ és Ca^{2+} mennyiségét, aminek toxikus szabadgyökök képződése az eredménye. A glutamát antagonisták a substantia nigra sejtjeit védik a sejtbe áramló Ca^{2+} -tól, tehát neuroprotektív hatásúak, mérséklik a lipidperoxidációt³. 1996-ban jelent meg az első olyan közlemény⁴, amely az amantadin neuroprotektív hatását bizonyította. NMDA-antagonista hatásának köszönhetően, azoknak a betegeknek a várható élettartama, akik betegségük kezdetétől részesültek amantadin kezelésben, az egészséges idősekével egyezett meg. Azoknak a betegeknek, akik nem részesültek amantadin terápiában, szignifikánsan rosszabb életkilátásai voltak.

A dopaminagonisták lehetséges neuroprotektív hatása csak néhány éve ismert. Jelenleg még döntően in vitro és állatkísérletes adatok állnak rendelkezésünkre. Egyes adatok szerint MPTP adása után kivédik a striális dopamin csökkenését, mások szerint fokozzák a szuperoxid diszmutáz (SOD) aktivitását⁵. A bromocriptin fokozza a glutamát felvételét a sejtbe. Így az extracelluláris glutamát a neurotoxikus szint alatt marad. A pergolide a dopamin turnoverének csökkentésével mérsékli az öregedéssel járó sejteltérüléseket. Klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy a dopamin agonisták késleltetik a levodopa kezelés megkezdését, illetve alkalmazásukkal csökkenthető a napi levodopa dózisa.

Ismert, hogy az ionformában jelenlevő vas szerepet játszik az oxidatív stressz kialakulásában Parkinson kórban⁶. A vaskelátképzők így neuroprotektív hatásúak lehetnek, hiszen az oxidatív stressz szempontjából aktív vasat kötik meg.

Ígéretes lehet a jövőben a neurotrophikus faktorok alkalmazása: E neuronokat védő anyagok—szintézisét—serkenti—a—dopamin,—termelődésüket—tehát—kedvezően befolyásolhatják a MAO-B és a COMT gátlók⁶.

Irodalom

1. Olanow CW. Selegiline: Current perspectives on issues related to neuroprotection and mortality. *Neurology* 1996;47:8210-8216.
2. Wu-R, Murphy DI, Chiueh CC. Neuronal protective and rescue effects of deprenyl against MPP⁺. *J Neural Transm Gen Sect* 1995;100:53-62.
3. Danysz W, Parsons ChG, Qcack G. Glutamate in CNS disorders. *Drug News and Perspectives* 1995;8:261-277.
4. Uitti RJ et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson disease. *Neurology* 1996;46:1551-1556.
5. Lange KW et al. Neuroprotection by dopamine agonists. *J Neural Transm* 1991;98:183-201.
6. Olanow SW, Jenner P, Youdim M. Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease. Academic Press, 1996.

**INTENZÍV BETEGELLÁTÁS A
NEUROLÓGIÁBAN**

SÜRGŐSSÉG ÉS INTENZÍV NEUROLÓGIA: 1995

Vécsei László

SZOTE, Neurológia

Az intenzív neurológia az ideggyógyászati tevékenység speciális területe. Megfelelő színvonalú művelése feltételezi az intenzív osztályos szakorvos, a belgyógyász, más szakterületek specialistái és a neurológus igen szoros együttműködését. Jelen kerekasztal célja 1. a sürgősségi és életveszélyes állapotok általános neurológiai szempontjainak tárgyalása; 2. az akut cerebrovasculáris kórképek intenzív belgyógyászati, valamint 3. intenzív neurológiai vonatkozásainak áttekintése; 4. az intenzív neurológiai konziliáriusi tevékenység problémáinak megvitatása; 5. az intracranialis térfoglaló folyamatok és fenyegető beékelődés, illetve 6. az epilepsziás rosszullét és status epilepticus ellátása; 7. az intenzív ellátást igénylő extrapyramidalis kórképek, valamint 8. a gyulladásos idegrendszeri megbetegedések, különösen a myastheniás krízis és a Guillain-Barré-szindróma kezelése. A számos terápiás elképzelés mellett fontos felhívni a figyelmet azokra a megbízható klinikai vizsgálatokra (multicentrikus, kettős vizsgálatok), amelyek a kezelési lehetőségek között útmutatást adnak az egyes kórképek terápiájában.

Sürgősségi és életveszélyes állapotok a neurológiában: általános szempontok

Járdánházy Tamás

SZOTE, Neurológia

A sürgősség nem halasztható tájékoztató és intézkedési feladatok sorát (alapelv: ott és akkor...) jelenti. A szakmai ellátás különböző szintjein a feladatok és a lehetőségek különbözőek, a legfontosabb ezek egymásra épülésének biztosítása. Az ellátás alapelve a szervezet működészavarának komplex szemlélete, lehetőség szerint a szakmák szoros együttműködésével.

Nem halasztható a beavatkozás, mert

- már kialakult az életveszély,
- a beteg állapota gyors progresszióval erre tart,
- vagy az idő múlásával alig visszafordítható, súlyos maradványtünetekhez vezető

állapot ismerhető fel.

Sürgősségi ellátást igénylő idegrendszeri működészavar lehet:

- eszméletvesztések,
- a beteget és környezetét veszélyeztető tudatzavarok,
- jelentős érző és mozgató működészavarok (izomgyengeség, elsősorban légzésbénulás, de túlműködések és vegetatív zavarok is),
- akutan jelentkező igen erős, tűrhetetlen fájdalmak.

A fenti tüneteket okozhatja:

- súlyos, egész szervezetet érintő károsodás (trauma, anyagcserezavar, mérgezés), mely egyéb eltérések mellett dominálónan neurológiai tünetekhez is vezethet,
- elsődlegesen központi és környéki idegrendszert érintő folyamat, mely együtt járhat más szervrendszereket érintő patológiás történésekkel.

Irodalom

1. *Johnson SM. (ed.) Case studies in neuroscience, critical care nursing.* Aspen Publishers Inc., Gaithersburg, Maryland, 1991.
2. *Raimond J, Taylor JW. (eds.) Neurological emergencies. Effective nursing care.* Aspen Systems Corporation, Rockville, Maryland, 1986.

Az akut cerebrovascularis kórképek intenzív belgyógyászati vonatkozásai

Marosi György

Város Önkormányzat Kórháza, Központi Anaesthesiológiai és Intenzív Betegellátó Osztály, Szeged

Az intenzív belgyógyászati kezelés fő célja: az akut esemény után megmaradt idegrendszeri funkció védelme, a minél teljesebb regeneráció feltételeinek megteremtése. Az agy kielégítő oxigénellátása a feladat az adott cerebrális perfúziós (CPP), intracranialis (ICP) és artériás középnyomás (MAP) keretei között.

Nem hagyhatók figyelmen kívül az atheroscleroticus társbetegségek sem, különösképp az ischaemiás szívbetegség, mert az akut cerebrovascularis esemény prognózisa jelentős mértékben függ ezek egyidejű jelenlététől.

Az intracranialis térfogat-nyomás összefüggésének (agyi compliance) terápiás értékű momentum a compliance-görbe térfoglalásra emelkedő (dekompensált) szakaszán egyes incompressibilis összetevők (pl. vér) viszonylag kis térfogatcsökkentésével elérhető jelentős nyomásredukció (lásd mesterséges lélegeztetés, hyperventilatio).

A cerebrális autoreguláció nagymértékben állandó véráramlást biztosít az agyszövetben a szisztémás vérnyomás (artériás középnyomás) viszonylag széles tartományában ($50 < \text{MAP} [\text{Hgmm}^{-1}] < 150$) élettani körülmények között. Akut cerebrovascularis esemény után károsodik az autoreguláció. (Ez különösen a hypertóniás betegek esetében jelent veszélyt, mivel autoregulációjuk magasabb MAP értéktartományokban működik.)

Az artériás oxigéntenzio (paO_2) csak 50 Hgmm alá csökkenve fokozza az agy vérátáramlását. Az artériás szén-dioxid-tenzio (paCO_2) és az intracranialis nyomás között ezzel szemben egyenesen arányos összefüggés van (7,5 Hgmm nyomásváltozás 7 ml/100 g/perc) azonos előjelű áramlásvaltozással jár).

A szén-dioxid-szint csökkenésével (pl. mesterséges hyperventilatio, tehát intracerebrális vértérfogat-redukció érhető el (hypoperfúziós határérték: $\text{paCO}_2 = 25$ Hgmm).

Az agy oxigénfelhasználása közel linearisan változik a testhőmérséklettel, emiatt a lázat feltétlenül csillapítani kell.

Magas az ischaemiás szívbetegség, azaz a coronaria perfúziószavar előfordulása az akut cerebrovascularis kórképekhez társultan (pl.: trombózisban 50% körüli). A gyakori pitvarfibrillatio (pl. embóliában 35%) következtében az esetek egy része cardiogen stroke. A társbetegség legalább akkora terápiás felkészültséget igényel, mint maga a cerebrovascularis esemény.

Az akut cerebrovascularis kórképek korai vezető halálakai között a pneumonia, tüdőembólia, cardialis ischaemia mögött csupán a negyedik helyen áll maga a stroke.

Irodalom

1. Aldrich EF, Eisenberg HM. Intensive care of neurological disease. Curr Opin Neurol Neurosurg 1989;2:9-14.
2. Gaumann D, Sinclair M, Forster A. Neurochirurgische Intensivmedizin. In: Benzer H, Buchardi H, Larsen R, Suter PM (eds.) Lehrbuch der Anaesthesiologie und Intensivmedizin. Springer Verlag, 1993;647-658.
3. Oppenheimer SM, Hachinski V. The cardiac consequence of stroke. In: Barnett HJM, Hachinski V. (eds.) Cerebral Ischaemia: Treatment and Prevention. Philadelphia, WB Saunders, 1992;167-176.

Az akut cerebrovascularis kórképek intenzív neurológiai vonatkozása

Sas Katalin

SZOTE Neurológia

Az akut stroke kezelése ma sem megoldott, igen kevés az egyértelműen elfogadott, bizonyítottan hatásos terápiás elv. A gyógyítás gyakran csak a személyes empirián vagy a kialakult helyi szokásokon alapszik.

A kezelés célkitűzései:

1. a károsodás csökkentése;
2. a regeneráció elősegítése;
3. a szövödmények kivédése;
4. a recidíva megelőzése.

A stroke-beteg-ellátás algoritmusai:

1. A vitális funkciók stabilizálása;
2. A speciális stroke-diagnosztika (koponya CT, UH, szükség esetén SPECT, DSA) elvégzése;
3. A megfelelő terápia elkezdése;
4. A beteg gondos megfigyelése vagy állapottól függően intenzív osztályos elhelyezése;
5. Állapotrosszabbodás esetén neurológiai és kontroll műszeres vizsgálatok.

Általános kezelési szempontok:

- 1, Szabadlégút-biztosítás, szükség esetén légzéztámogatás, hypoxiás betegek oxigén adása.
- 2, Agyoedema kezelés: koponyaűri nyomásfokozódásra utaló tünetek esetén.

Kezelési lehetőségek:

A beteg fejének és törzsének 30 fokkal való megemelése a vénás elfolyás könnyítésére.

Az átmeneti hyperventiláció a $p\text{CO}_2$ csökkentése révén mérsékli az oedemát (az általa előidézett vasokonstriktió miatt csökken az agyi térfogat). Tekintetbe kell azonban venni, hogy a túlzott vasokonstriktió a tüneteket ronthatja.

Adható Mannitol, Glycerin, súlyos esetekben (főleg vérzésben) a kettő kombinációja, esetleg Furosemiddel történő kiegészítése. Ez utóbbi ischaemiás kórképekben lehetőleg kerülendő hemokoncentrációt okozó hatása miatt. Igen hatásos oedema csökkentő a humán albumin is (napi 40-80 g), de

drágasága határt szab rutin alkalmazásának. A kortikoszteroidok használata ischaemiás stroke-ban nem indokolt. Súlyos koponyaűri nyomásfokozódással járó vérzéses kórképekben, illetve sinusthrombosisban adása elfogadott.

Amennyiben a nyomásfokozódás beékelődéssel fenyeget és a térfoglaló elváltozás sebészi feltárással alkalmas lokalizációban van, bizonyos esetekben (leginkább cerebellaris vérzésekben) a műtéti decompressio vagy shunt beültetése szóba jön.

- 3, Cardiovascularis rendellenességek kezelése: Gyakori kísérő tünet a hypertonia és arrhythmia, ami oka és következménye is lehet a stroke-nak. Gyakran lép fel repolarizációs zavar, ami béta-blokkolókra jól reagál. Az ischaemia után fellépő vérnyomás-emelkedés egy korai reflexes válasz, ami a perfúzió fenntartását szolgálja az érintett agyterületen, így a magas tenzió csak fokozott óvatossággal csökkenthető. Akkor kezelendő, ha valamely szervet veszélyeztet (pl. cardialis szövődmény fenyeget).
- 4, Az esetlegesen fennálló hyperglycaemia kezelése szükséges.
- 5, Emelkedett testhőmérséklet esetén lázcsillapítás.
- 6, Ismétlődő convulsiók esetén antiepileptikumok adása.
- 7, Tüdőgyulladás, illetve egyéb fertőzőes szövődmények kezelése adekvát antibiotikummal.
- 8, Mélyvéna-trombózis, illetve pulmonális embólia megelőzésére rugalmas harisnya viselése, továbbá kis dózisú heparin adása szükséges lehet.
- 9, Incontinentia esetén katéter felvezetése szükséges.
- 10, Nyelészavar esetén nasogastricus szonda levezetése vagy intravénás táplálás.
- 11, Korai mobilizálás.

SPECIFIKUS TEENDŐK ÉS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK AZ EGYES KÓRFORMÁKBAN

ISCHAEMIÁS KÓRKÉPEK

Thrombolysis: hatásossága, indikációs területe még kérdéses.

Antikoaguláns kezelés indokolt:

1. cardiogen stroke-ban, magas stroke-rizikóval járó szívbetegségekben; 2. akkor, ha határozott embóliaforrás nem igazolható, de bizonyos kórállapotok (pl. mitralis prolapsus, vitium, ritmuszavar stb.) ennek a lehetőségét felvetik és az acetilszalicilsav vagy ticlopidin terápia ellenére a TIA vagy stroke ismétlődik, 3. ha az ischaemiás stroke-betegnél szisztémás thrombózis alakult ki, vagy ennek veszélye fenyeget. Az antikoaguláns terápia hatásossága nem bizonyított, de egyéni megfontolások alapján adható: halmozott vagy crescendo TIA-ban, progresszív ischaemiás stroke-ban (főleg vertebrobasilaris keringési zavarban), "slow-flow" állapotokban, valamint subtotalis carotisocclusio esetén a műtétre várakozás idején. Heparin és az alacsony molekulatömegű heparinok egyaránt adhatók. Úgy tűnik, az utóbbinál kevesebb a vérzéses szövődmény. Hátránya, hogy hatása nem monitorizálható.

Thrombocyt-aggregatio-gátló kezelés (acetilszalicilsav, ticlopidin) - elkezdhető ischaemiák esetében az akut szakban, de valódi indikációja a recidíva profilaxis.

Endarterectomia: akut vonatkozása csak a következő esetekben van: az a. carotis interna sérülése, traumás elzáródása, endarterectomia utáni akut reocclusióban, és angiográfia után kialakult occlusióban.

Haemodilutiós kezelés: hatásossága egyelőre nem bizonyított, a multicentrikus tanulmányok értékelése jelenleg folyik.

Neuronprotectio: Bár ma még nem eldönthető, hogy az ebbe a csoportba tartozó készítmények hatásosságát a jövő fogja-e igazolni, néhány szer ígéretesnek tűnik.

SUBARACHNOIDEALIS VÉRZÉS

Ha erre van gyanú és a koponya CT negatív, lumbálpunkciót kell végezni. Amennyiben a beteg állapota egy esetleges akut műtétet lehetővé tesz, urgens angiográfia indikált, ha nem, az angiográfia az akut tünetek lezajlása után végzendő.

Kezelés: Bár nincs egységes álláspont a műtét idejét illetően, az általános állásfoglalás szerint lehetőség szerint (amennyiben a beteg a. Hunt-Hess skála I-III. fokozatán van és nincs még érszűkület) a korai műtét javasolható. Konzervatív kezelés. Agyoedema-csökkentés. A zsiroléköny Ca^{2+} -csatorna-blokkoló: Nimodipin (újabbán nicardipin is) a vérzés után közvetlen elkezdve 2-3 héten át adva jó hatásának bizonyult a vasokonstriktio kivédésében. A plazmaexpanderekkel végzett hypervolaemiás haemodilutióval szintén kedvező tapasztalatok vannak az ischaemia kivédésében. Mindezek mellett szükség szerint analgetikus, szedatív, antiemetikus, antikonvulzív terápia, teljes ágynyugalom, valamint megfelelő kalóriájú táplálás és volumenpótlás.

INTRACEREBRALIS VÉRZÉS

Teendők: A légzés-keringés fenntartása, koponya CT végzése. Amennyiben AVM gyanú merül fel, DSA vizsgálat indokolt.

Kezelés: Általában konzervatív. Az általános részben említett elvek követendők, kiemelve, hogy az oedema csökkentésének kifejezett szerepe van, s a szteroid adása elfogadott.

Műtéti kezelés csak igen kifejezett, beékelődéssel fenyegető, főleg cerebellaris, ritkábban lobaris haematomák esetén jön szóba. Esetenként ventricularis drain behelyezése szükséges lehet.

CEREBRALIS VÉNÁS TROMBÓZIS ÉS SINUSTROMBÓZIS

Kezelés: Agyoedema-csökkentés (a szokásos agyoedemacsökkentő szereken kívül adható a karboanhidráz-bénító Acetazolamid is, ami a liquortermelődést csökkenti, valamint szteroid). A heparinnal történő antikoagulálás elfogadott terápia. Legtöbbször antiepileptikus kezelés szükséges (fenitoin, clonazepam, diazepam stb.). Befolyásolhatatlan koponyaüri nyomásfokozódás esetén shuntbehelyezés. Cerebrális véna trombózis esetén mindig keresnünk kell a kiváltó okot.

HYPERTENZÍV ENCEPHALOPATHIA

Kezelés: fokozatos vérnyomás- és agyoedema-csökkentés (szteroid adása is indikált lehet), szükség esetén antiepileptikus kezelés.

Irodalom

1. *Harold P, Adams JR.* Handbook of Cerebrovascular Diseases, Marcel Dekker Inc. New York, 1993.
2. *Pálfi S, Vécsei L.* Stroke. Egyetemi jegyzet (SZOTE Nyomda, Szeged, 1995)
3. *Nagy Z.* Stroke ellátás. Springer Hungarica, Budapest 1994.
4. *Sas G.* A kis molekulatömegű (LMW) heparinok klinikai alkalmazásáról. Gyógyszereink 1995;45:33-38.
5. *William Pryse-Phillips, Yegappan MC.* Az akut stroke kezelése. Orvostovábbképző Szemle 1995;2:65-72.

Konziliáriusi tapasztalatok a Belgyógyászati Intenzív Osztály cerebrovascularis beteganyagában

Avramov Katalin, Rudas László

SZOTE, Neurológia, Belgyógyászati Intenzív Osztály

A stroke-betegek kezelése centrális elhelyezkedésű ellátási egységekben lenne optimális, ahol centralizált lenne a diagnosztika (CT, UH, MRI, echokardiográfia), adottak lennének a személyi feltételek: speciálisan képzett ápolók, intenzív szakorvosok, neurológus, neuroradiológus, könnyen elérhető idegsebész, monitorozott paraméterek biztosítanak az alapfokú kezelést.

Szegeden a stroke betegek egy részét a Belgyógyászati Klinikák Ambulanciájára szállítja a mentő, ahol a belgyógyász elsődleges teendője a vérnyomás korrekciója, az EKG, a rutin laborvizsgálatok elvégzése, a neurológus és szükség szerint az intenzív szakorvos helyszínre hívása, a CT vizsgálat megszervezése (600-700 m távolságra lévő Új Klinikán van lehetőség). Mindezen feladatok időigényesek. A kritikus állapotban levő betegek a limitált ágyszám miatt bizonyos válogatás alapján kerülhetnek belgyógyászati intenzív osztályra. A primer intenzív ellátás során a betegek vitális paramétereinek biztosítása megtörténik. A neurológus feladata az eszméletlen állapothoz vezető, illetve annak következményeként létrejött idegrendszeri funkciózavar megállapítása. A legfontosabb terápiás lépések célja: az agyi perfúzió, az oxigenizáció és az anyagcsere rendezése. A szupportív kezelést azonnal, a specifikus kezelést csak a tényleges ok megállapítása után, a konzíliumok során kialakított vélemény alapján kell elkezdni.

A specifikus kezelés legfőbb szempontjai:

1. A további occlusio megelőzése: antikoaguláns kezelés (haszna: kivédheti a rekurráló embolizáció, kockázata: vérzés veszélye);
2. Az occludált erek revascularizációja: fibrinolízis (időfaktor!) - kockázata: a vérzés veszélye;
3. Az ischaemiásan károsodott sejtmembrán stabilizálása főként neuroprotektív szerekkel, oxigénterápia.

A stroke betegek specifikus kezelésének indikációjakor a neurológus és az intenzív szakorvos között gyakori nézeteltérés származik a kezelés hasznának és kockázatának megítéléséből.

A stroke betegek magas vérnyomásának rendezése feltétlen monitorozást igényel, mivel az excesszív csökkentés az agyi kollaterális keringés összeomlásához és súlyos idegrendszeri károsodáshoz vezethet. A túlkezelés alapját képezheti a stroke-nak a valódi hypertenzív encephalopathiával (diasztolés vérnyomás > 140 Hgmm) való egybeesése. A vérnyomás stabilizálásakor a *heidelbergi séma* szerinti kezelési stratégiát érdemes követni:

- 1, A szisztolés vérnyomás < 220Hgmm és a diasztolés vérnyomás < 120Hgmm:
Ne kezeljük!
- 2, A szisztolés vérnyomás < 220 Hgmm és a diasztolés vérnyomás > 120 Hgmm.
Nitroglycerin 5 mg iv, 10 mg p. o. vagy Nitroprusside.
- 3, A szisztolés vérnyomás > 220 Hgmm és a diasztolés vérnyomás 110-120 Hgmm 5 percenként ismételt méréssel növekedési tendenciát mutat, Nifedipin (sublingualisan), Ebrantyl 12,5 mg bolus iv., sz.sz. 5-10 percenként ismételve.

A Belgyógyászati Intenzív Osztályon megfigyeléseink során a nemzetközi adatokkal összevetve megállapítottuk, hogy a leggyakoribb halálok a myocardialis infarctus, a tüdőoedema, valamint a bronchopneumonia.

A kórállapot gyors progressziója miatt a stroke betegek a tünetek előrehaladtával idővesztéssel, rendszerint életveszélyes szövődeményekkel kerülnek az Intenzív Belgyógyászati Osztályra. Így a betegek sorsának várható kimenetelével fordított arányban áll a betegellátás intenzitása (speciálisan képzett ápolók, orvosok) és a monitorozás színvonala. Megemlítenénk az intenzív etikai kérdések is: a kevés ágyszám, igen magas költségek, valamint annak elbírálása, hogy meddig tartandó fenn a szupportív kezelés a definitív állapotú betegek esetében.

Intracranialis térfoglaló folyamatok és fenyegető beékelődés

Engelhardt József

SZOTE, Neurológia

Koponyaüri térszűkítő folyamat esetén az általános koponyaüri nyomásfokozódás jelei kombinálódnak az elsődleges térszűkítő folyamat okozta fokális tünetekkel, a kísérő agyoedema hatására kialakuló eltérésekkel, s a herniációk következtében létrejövő, a herniáció helyére jellegzetes tünetekkel. A herniációk tömegeltolódások a merev dura mater (falx cerebri és tentorium cerebelli) által kompartmentumokra osztott zárt koponyaüregeken belül, illetve a koponya- és gerincűr határán.

A LEGGYAKRABBAN ELŐFORDULÓ HERNIATIÓK TÜNETEI

Subfalcialis herniatio (a gyrus cinguli áttolódása a falx alatt). Karakterisztikus klinikai tünetei nincsenek, kísérő jelenségei lehetnek az ipsilaterális arteria cerebri anterior keringésizavara, illetve a koponyaüri nyomásfokozódás általános neurológiai és pszichés tünetei.

Uncalis herniatio (egyik - vagy centrális térszűkítő folyamat esetén mindkét - uncus gyri hippocampi, illetve a temporalis lebeny mediális részének herniációja a tentorium cerebelli nyílásába). Mélyülő kóma, *Cheyne-Stokes-légzés*, brady- vagy tachycardia, tenzióemelkedés az általános tünet. Kezdetben alternáló anisocoria (a nervus oculomotorius vegetatív rostjainak izgalma, illetve bénulása), később fixált, dilatált pupillák, facilitált oculocephalicus reflex figyelhetők meg. Az incisura tentoriiban áthaladó képletek lokális kompressziós károsodása következtében progresszív fokális tünetek (az eredeti kórokat tekintve félrevezető lokalizációs jelek) alakulnak ki: ipsilaterális oculomotorius-bénulás, ipsilaterális hemiparesis (a térszűkítő folyamattal ellenoldali corticospinalis pálya nyomódása az incisura tentorii túlsó széléhez), kétoldali corticospinalispálya-laesio, decerebrációs rigiditás (az aqueductus Sylvii összenyomódásával még inkább fokozódik az intracranialis nyomás). Az arteria cerebri posterior kompressziója következtében kialakuló homóhym hemianopia (occipitalis necrosis) a kómából magukhoz tért betegekben fedezhető fel. A híd és a mesencephalon vénáinak a tömegeltolódás hatására létrejött vongálódása miatt kialakuló állományvérzések (Duret) pedig többnyire kórbonctani leletként értékelődnek csak.

Cerebelláris (foramen magnum) herniatio (a cerebelláris tonsillák herniációja a foramen magnumba, a nyúltvelő kompresszióját okozza.) Ha a folyamat nem túlságosan gyorsan jön létre, a még éber betegen tarkótáji fejfájás, kötött tarkó, torticollis, vállparaesthesiák

jelentkezhettek. Ezek a herniatio jelei, míg a később észlelhető extenziós négyvégtag-spazmusok, mély kóma, tág, fénymerev pupillák, légzésleállás a nyúltvelő kompressziójának tünetei.

A KOPONYAÜRI NYOMÁSFOKOZÓDÁS ÉS HERNIATIÓK LEGGYAKORIBB OKAI

Traumák: intracerebrális vérzés, contusio, subduralis, epidurális haematoma.

Infarctus: supratentorialis vagy infratentorialis (cerebellaris).

Intracerebrális vérzések: supra- vagy infratentoriális (cerebellaris).

Tumorok: primer és metastaticus.

Infekciók: encephalitis, abscessus.

A vénás elfolyás zavarai: sinustrombózisok.

Obstruktív hydrocephalus.

AZ EMELKEDETT INTRACRANIALIS NYOMÁS KEZELÉSE

A felsorolt módszerek egymással kombinálhatók. Intubálás, hyperventilláltatás (az optimális $p\text{CO}_2$ 25-30 Hgmm), Mannitol (20%) iv. (0.5-1 g/kg) 4 óránként, Furosemid 20-40 mg iv. (1-2 amp.), Glycerin (0.5-2 g/kg) 6x150 ml 50%-os oldat p.o./nap vagy 3x500 ml 10%-os oldat iv./nap, Oradexon 4x10 mg iv., im./nap, idegsebészeti kezelés (oki vagy tüneti shunt).

Irodalom

1. *Ropper AH.* Coma and acutely raised intracranial pressure. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds.) *Diseases of the Nervous System Clinical Neurobiology.* WB. Saunders Company, Philadelphia 2nd ed. 1992;978-988.
2. *Adams RD, Victor M.* Principles of Neurology. Chapter 31: Intracranial Neoplasms. McGraw-Hill Information Services Company. New York, 1989;516-553.
3. *Lewis SH, Topel JL.* Coma. In: Weiner WJ (ed.) *Emergent and Urgent Neurology.* J. B. Lippincott Company. Philadelphia, 1992;1-25.

Sürgősségi ellátás epilepsziás kórképekben

Szupera Zoltán

SZOTE, Neurológia

Az epilepszia a központi idegrendszer fokozott izgalmi állapota következtében spontán visszatérő, rohamszerű tünetekkel járó betegségek gyűjtőfogalma. Krónikus, de nem progresszív betegség. A kezelési stratégia meghatározása és a betegek követése a szakgondozók feladata. A rohamok azonban hirtelen és kiszámíthatatlanul jelentkeznek. Az akut ellátás teendőinek az ismerete ezért a családorvosok, mentőorvosok és a határterületi szakmák képviselői számára kiemelten fontos.

Az akut ellátás főbb szempontjai a következők. Mikor szükséges roham esetén görcsgátló gyógyszert adni? Melyik szert alkalmazzuk, milyen formában és dózisban? Mikor kell a beteget intézetbe utalni?

Feltétlenül ki kell emelni, hogy az epilepsziás rohamok akut ellátásának teendői mindig egyéni elbírálást igényelnek. A problémák sokszor heterogének. Az alábbiak csak irányelvek, a gyakrabban előforduló esetek ellátásához nyújtanak információt.

Mit és hogyan adjunk? Az akut ellátás célja az extrém fokú izgalmi állapot mihamarabbi megszüntetése és az ismételt rohamok kialakulásának a megakadályozása. Ez hatásosan csak parenteralisan vagy rectalisan adott és gyorsan felszívódó szerekkel érhető el. E célra legjobban a benzodiazepin származékok váltak be. 10-20 mg diazepam (ez kúp formájában is alkalmazható), vagy 1-2 mg clonazepam, vagy 5-10 mg midazolam az esetek jelentős részében hatásos rohamkontrollt eredményez. Gyorsan hatnak. Ilyen dózisban - amennyiben a beteg nem intoxikált - légzésdepresszió veszélyével nem kell számolnia. A hatásidejük azonban rövid, csupán 20-30 perc. Az egyetlen parenteralisan alkalmazható hosszú hatású benzodiazepin származék a lorazepam. Magyarországon azonban nincs forgalomban. Ezért szükség esetén a hatás fenitoinnal (250 mg, infúzióban vagy intramuscularisan) meghosszabbítható.

Milyen esetben célszerű az alkalmazás, és mikor kell a beteget sürgősséggel intézetbe utalni? Az egyik leggyakoribb rohamforma a generalizált tónusos-klónusos roham (GTKR). Az akut ellátás során figyelemmel kell lenni arra, hogy ez nem csak epilepszia betegség tünete lehet. Statisztikai adatok szerint az első GTKR 30-40%-ban alkalmi konvulzió, 10-20%-ban tüneti epilepszia és csupán 40-50%-ban epilepszia betegség következménye. Az akut ellátás és a közvetlen teendők ezen betegségek esetén különbözőnek.

Alkalmi konvulzió során a fokozott izgalmi állapot az idegrendszer normális működési viszonyai között öröklött és aktuális kiváltó tényezők együttes hatására jön létre. Leggyakoribb kiváltó tényezők: láz (főleg csecsemő- és kisgyerekkorban), alkohol- és drogfüggőség, belgyógyászati krízisállapotok, alvásmegvonás, terhességi toxæmia, koponyaűri nyomásfokozódás. A kezelés alapvetően a kiváltó ok megszüntetésére irányul. A beteget sürgősséggel a megfelelő intézetbe kell utalni.

Amennyiben a rohamok ismétlődnek, benzodiazepin adható. A későbbiek során tartós antiepileptikus kezelés általában nem szükséges. Kivéve, ha az antiepileptikum adásának társindikációja is van. Így az alkoholfüggőségi állapotokban a carbamazepin tartósan is adható. A hipotalamikus és limbikus rendszeri hatása révén csökkenti a fokozott szimpatikus túlsúlyt és az alkoholéhséget². Lázgörcs esetén az intermittáló benzodiazepin kezelés javasolt³.

Tüneti epilepszia esetén a fokozott neuronális excitáció az idegrendszer kóros, sokszor progresszív szerkezeti- és működészavarának a következménye. A rohamok hátterében valamilyen aktuálisan "zajló" idegrendszeri betegség áll. Leggyakoribb okok: tumor, meningoencephalitis, stroke, traumás károsodás. A közvetlen legfontosabb teendő itt is az alap ok kezelése, ezért sürgősségi intézeti beutalás szükséges. Nagyon fontos, hogy mielőbb - akár már az első észlelés és ellátás szintjén - felismerjük a rosszullétek "tüneti" jellegét. Amennyiben benzodiazepin alkalmazása szükséges, figyelemmel kell lenni arra, hogy nagyobb dózisok az alapbetegség tüneteit elfedhetik.

Amennyiben a GTKR - vagy egyéb tudatzavarral járó rohamforma - epilepszia betegség része ("ismert és gondozott" epilepsziás beteg), az akut teendőket a rohamfrekvencia határozza meg. Sporadikus rohamok esetén (2 rosszullét között több mint 24 óra telik el) aktuálisan nem szükséges görcsgátló gyógyszert adni. Különösen akkor nem, ha észleléskor már nem áll fenn tudatzavar. Intézeti beutalás sem szükséges. Halmozott rosszullétek esetén (24 órán belül ismétlődnek a tünetek) görcsgátló szer adása és megfigyelés szükséges. Ez utóbbi otthon vagy intézetben egyaránt történhet.

A GTKR legsúlyosabb szövődménye a status epilepticus kialakulása. Ekkor a rohamok között a beteg tudata nem tisztul fel teljesen. Ez epilepszia betegség, tüneti

epilepszia és alkalmi konvulzió esetén egyaránt kialakulhat. Akut, életveszélyes állapot. Mortalitása 16 év alatt 5%, 16 év felett 10-30%. Leggyakoribb 60-79 év között, ezt a 40-59 és 0-1 éves korosztály követi. Gyerekeknél leggyakoribb ok az infekció (52%), anoxia (30%), veleszületett betegségek (30%) és a metabolikus zavar (25%). felnőtteknél a stroke (25%), antiepileptikum kihagyása (22%), alkoholemegvonás (15%) és anoxia (14%). Mivel a kiváltó ok maga a status epilepticus (kardiális dekompenzáció, sokk, hyperthermia, myoglobinuria miatti tubularis veseelégtelenség), sőt a kezelés során alkalmazott gyógyszerek (hypotónia, légzésdepresszió) is életet veszélyeztető tényezők, ezért a beteget mielőbb intenzív osztályra kell juttatni. Itt a kezelés már komplett séma szerint történik. Ennek részletes ismertetése több helyen is megtalálható. Kivonatosa a főbb elvek. 1. A vitális funkciók biztosítása: szabad légutak, légzés és keringés monitorozása, labor, parenterálisan glükóz adása. 2. A status epilepticus szüntetése: A. a kezdeti stádiumban benzodiazepin alternatívák és fenitoin B. előrehaladott szakaszban fenobarbiturát C. terápiarezisztencia alternatívái - chlormetiazol, lidocain, chloralhydrat, paraldehyd D. legvégső esetben anesztézia. 3. A szövödmények kezelése: agyödéma csökkentése, forszirozott diurézis, szükség esetén dialízis, lázcsillapítás.

Az „absence”-val járó epilepsziák a felismerés nehézségei miatt okozhatnak problémát. Az „absence” életkorfüggő rohamforma. Gyerekkorban jelentkezik. 10-20 mp-ig tartó megrekedés, mozgás- és beszédmegállás, pislogás, "tudatszűnet". Nagy rohamgyakoriság (napi 40-50) is előfordulhat. A betegek sok esetben nem élik meg a saját tüneteiket, ezért nem tudnak beszámolni róla. Gyanú esetén a beteget epileptológiai szakrendelésre kell irányítani. Kezeletlen esetben „absence-status” is kialakulhat: kifejezett pszichomotoros meglassulás, memóriazavar ("tüskehullám stupor"). Ez sürgős intézeti beutalást indokol. A diagnózis EEG-vizsgálattal igazolható. Benzodiazepin prompt szünteti.

Irodalom

1. *Bleck TP.* Convulsive disorders: status epilepticus (review). *Clinical Neuropharmacology* 1991;14:191-198.
2. *DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D.* Status epilepticus in children, adults and the elderly. *Epilepsia* 1992;33:15-25.
3. *Halász P.* Az epilepszia korszerű kezelése. *Lege Artis Medicinae* 1995;5:104-116.
4. *Ramsay RE.* Treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34:71-81.
5. *Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD.* National Center Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336:1267-7.
6. *Thome J, Wiesbeck GA, Vince GH.* Carbamazepine in treatment of alcohol withdrawal syndrome: an overview of current research. *Fortser Neurol Psychiatr* 1994;62:125-133.
7. *Valman HB.* Febrile convulsions. *British Journal of Medicine* 1993;306:1743-1745.

Intenzív ellátást igénylő extrapyramidalis kórképek

Dibó György

SZOTE, Neurológia

A neurológiai gyakorlatban elsősorban a Parkinson-kórban szenvedő betegek kezelése során válik szükségessé az intenzív kezelés, vagy legalábbis azonnali orvosi beavatkozás.

A dopaminreceptor csökkent működése.

Akinetikus krízis

48 órán túl tartó "off" állapot: akinesis, rigor, nyugalmi tremor, igen rossz hangulat, láz, izzadás, tachycardia, garatreflex-kiesés. Gyakoribb a rigor-hypokinetikus dominanciájú betegekben, hosszabb betegség fennállás után. Kiváltó ok: ismeretlen, de lehet gastrointestinalis betegség. Időseken külső hőterhelés, folyadékbevitel megszorítás (ilyenkor létrejöhet hyperthermia és akinetikus krízis). Terápiás lehetőség: Amantadin szulfát iv., Apomorphin sc. a korábbi dopaminerg terápia visszaépítése, a kiváltó ok kezelése.

Malignus neuroleptikus szindróma Parkinson-kóros betegen; (Malignus, dopamin-agonista megvonási szindróma).

Súlyos extrapyramidalis tünetek: tremor, rigor, retrocollis, opisthotonus, trizmus, oculogyriás krízis, choreiform mozgászavar, hyperthermia, sápadtság, diaphoresis, dysphagia, tachypnoe, tachycardia, hyper- vagy hypotensió, vizeletretenció, tudatzavar. Laboreltérések: emelkedett CK-szint, csökkent szérum vasszint, leukocytosis, myoglobinuria. Lehetséges mechanizmus: több centrális dopaminerg receptor stimulációjának hirtelen elmaradása: L-DOPA vagy DA-agonista szer kimaradása, NMDA-antagonista, pl. Amantadin kimaradása. A tónusfokozódás lehet perifériás is ebben az esetben, ilyenkor a Ca^{2+} -reguláció zavara is jelen van az izomban. Terápia: fizikális hűtés, folyadékpótlás, Amantadin iv. adása, Apomorphin adása, Dopamin agonisták, L-DOPA visszaadása, Dantrolen, Benzodiazepin, főként Lorazepam adása. Anticholinerg szert ne adjunk a lázas periódusban.

Nigrostriatalis krízis

Folyamatos dyskinesisek (chorea, athetosis), dystoniás tartás, torticollis, torziós dystonia stb.), fájdalmas izomgörcsökkel. Többéves kezelés után alakulhat ki. Kiváltja dopaminagonista túladagolás. Terápia: Tiapridál, Calcimusc, Pipolphen iv. adása, szubsztitúciós szer dividálása.

Meso-cortico-limbikus krízis

Organikus pszichózis képe: schiziform, deliráns kép. Lassabban alakul ki, többéves kezelés után. Oka: komplex, talán többszörös, elsősorban a mesolimbikus dopaminerg receptorok stimulációja. Terápia: Clozapin adása akár kis adagban, tartósabban. Amantadin, anticholinerg szer elhagyása, szubsztitúciós dózis csökkentése, vagy ha lehet, dividálása.

Centrális anticholinerg krízis

Hallucinációk, esetleg teljes delírium képe. Idősebbeken jelentkeznek. Oka: közös gyógyszerhatás dopaminerg szerekkel, sokszor Amantadinnal. Terápia: a fent említett szerek elhagyása.

Centrális szerotoninerg szindróma

Tudatzavar, akár kóma is, a mentális teljesítmény megváltozása, agitáltság, myoclonusok, hyperreflexia, tremor, koordinációs zavar, diaphoresis, láz, hidegrázás,

hasmenés. Ok: SSRI és MAOI együtt adása, A Cytochrom P450 6IID oxidátor aktivitás kimerítése. Terápia: megfelelő SSRI választása és a gyógyszerdózis csökkentése.

Irodalom

1. *Buckley PF, Hutchinson M.* Neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58:271-273.
2. *Cullingham BA.* Drug interactions with reversible monoamine oxidase-A inhibitors. *Clin Neuropharmacology* 1994;16:542-550.
3. *Kornhuber J, Weller M.* Neuroleptic malignant syndrome. *Current Opinion in Neurology* 1994;7:353-357.
4. *Takáts A.* Malignus L-DOPA megvonásos szindróma és differenciáldiagnosztikai kérdései. *Clin Neurosci/Ideggy Szle* 1992;45:200-206.

Gyulladásos idegrendszeri megbetegedések: myastheniás krízis, Guillain-Barré-szindróma

Jakab Katalin

SZOTE, Neurológia

A myasthenia gravis és a Guillain-Barré-szindróma ritkán előforduló kórképek, jelentőségük mégis nagy, mert mindkét betegség órák alatt életveszélyes állapotba sodorhatja a betegeket, intenzív osztályos ellátást igényelve. Az életveszély oka a légzőizmokat is érintő progresszív izomgyengeség, ami perifériás légzési elégtelenséghez vezet.

A myasthenia gravis a neuromuscularis szinapszist érintő autoimmun betegség, az antigén az acetilcholin receptor (AchR) alfa- és gamma-subunitja. A betegek 90%-ában kimutatható a szérumban IgG típusú AchR-ellenes antitest. Az IgG - komplement jelenlétében - az Ach-receptorok degradációját okozza, csökken a neuromuscularis szinaptikus transzmisszió hatékonysága, az izomkontrakció elégtelenné válik. Klinikai tünetként a harántcsíkolt izomzat gyengesége, és fizikai igénybevételre fokozódó fáradékonysága jelentkezik. A myasthenia gravis és a thymushyperplasia közötti kapcsolat régóta ismert, de a pathomechanizmus nem tisztázott. Feltételezik, hogy a thymusban a myoid sejtek felszínén AchR expresszálódik, ami AchR-specifikus T-sejtklonok aktiválódását okozza, és elősegíti az IgG-szintézist.

A myasthenia gravisban szenvedő betegekben infekció, az ideg-izom szinapszist blokkoló gyógyszerek hatására akut és progresszív izomgyengeség alakulhat ki. A légzőizmokat is érintő myastheniás krízis életveszélyt jelent. Intenzív osztályon lélegeztetés, plazmaferézis 5 napig, intravénás nagy dóziszú kortikoszteroidok, azathioprin (4 mg/kg/nap) és acetilcholinészteráz-gátlók adása javasolt. Az Ach-áz gátlók túlادagolása cholinerg krízist okozhat, amelyben az Ach muscarinszerű hatása is jelentkezik, ez atropin adásával felfüggeszthető.

A Guillain-Barré-szindrómát a perifériás idegek immunmediált myelinkárosodása okozza. Progresszív, aszcendáló, szimmetrikus bénulás, hypotóniával, areflexiával, melyhez vegetatív diszfunkció is társul. A légzőizmok érintettsége miatt lélegeztetés szükséges, a gyakran kialakuló szívritmuszavar miatt a keringés monitorozása javasolt intenzív osztályon. Plazmaferézis, nagy dóziszú iv. kortikoszteroidok lerövidítik a

betegség tartamát. Az iv. humán immunglobulinok adásáról, annak hatásosságáról nincs egyértelmű állásfoglalás.

Irodalom

1. *Asbury AK et al.* Disease of the Nervous System. Saunders Co., London, 1992.
2. *Adams RD.* Principles of Neurology. McGraw-Hill, Inc., New York, 1989.



A KIADVÁNY MEGJELENÉSÉT
AZ **MSD** TÁMOGATTA.